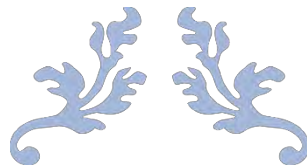




ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»**

Διευθυντής: Καθηγητής, ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ, M.D., Dr Med (LMU Munich),  
F.C.O.G. (S.A.)



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ  
ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ  
ΣΤΟ Π.Γ.Ν.Λ.

**2014 - 6/2018**

**ΜΠΑΛΑΦΑ Α. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ**

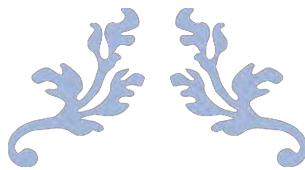
**ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΟΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ – ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**

ΛΑΡΙΣΑ

Οκτώβριος 2018



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»

Διευθυντής: Καθηγητής, ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ, M.D., Dr Med (LMU Munich),  
F.C.O.G. (S.A.)



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ  
ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ  
ΣΤΟ Π.Γ.Ν.Λ.

2014 – 6/2018

ΜΠΑΛΑΦΑ Α. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΟΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ – ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ

Οκτώβριος 2018



Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

1<sup>ος</sup> Εξεταστής: Αλέξανδρος Ι. Δαπόντε, M.D., Dr Med (LMU Munich),  
F.C.O.G. (S.A.)

Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

2<sup>ος</sup> Εξεταστής: Αντώνιος Γκαράς

Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3<sup>ος</sup> Εξεταστής: Χριστίνα Μεσσήνη

Λέκτορας Μαιευτικής – Γυναικολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Επιβλέπων: Αλέξανδρος Ι. Δαπόντε, M.D., Dr Med (LMU Munich),  
F.C.O.G. (S.A.)

Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Βιολογία της Αναπαραγωγής» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της διπλωματικής εργασίας, κ. Αλέξανδρο Ι. Δαπόντε, Καθηγητή Μαιευτικής – Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή του κατά τη διάρκεια της εργασίας μου, αλλά και για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα.

Επίσης, είμαι ευγνώμων στα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής της διπλωματικής εργασίας μου, τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Αντώνιο Γκαρά και τη Λέκτορα Μαιευτικής – Γυναικολογίας κα. Χριστίνα Μεσσήνη που με τίμησαν με τη συμμετοχή τους στην τριμελή επιτροπή, καθώς και για την προσεκτική ανάγνωση της εργασίας μου και τις πολύτιμες υποδείξεις τους.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου που μου προσέφεραν την απαραίτητη ηθική συμπαράσταση για την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Μπαλάφα Κωνσταντίνα



*Στη μνήμη του πατέρα μου*



## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Οι γυναικολογικοί καρκίνοι αποτελούν σημαντικούς παράγοντες νοσηρότητας και θνητότητας μεταξύ γυναικών όλων των ηλικιών. Ο αριθμός των νοσούντων κάθε χρόνο από κάποιο είδος γυναικολογικού καρκίνου, παρά την εκτενή ενημέρωση, των διαφόρων μεθόδων πληθυσμιακού ελέγχου και πρόληψης παραμένει σε υψηλά επίπεδα.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρακάτω μελέτης είναι η παρουσίαση των χαρακτηριστικών των επικρατέστερων γυναικολογικών καρκίνων (ενδομητρίου, ωοθηκών, τραχήλου της μήτρας, αιδοίου και κόλπου) και η καταγραφή των περιστατικών του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (ΠΓΝΛ) τη χρονική περίοδο 01/2014 – 07/2018 προκειμένου να παρατηρήσουμε τη συχνότητα εμφάνισης, τα χαρακτηριστικά των ασθενών και τον τρόπο αντιμετώπισης των γυναικολογικών καρκίνων στο ΠΓΝΛ.

**Μέθοδος:** Συλλέχθηκαν στοιχεία των γυναικών από την ηλεκτρονική καταγραφή των νοσηλευθέντων ασθενών αλλά και από τους αρχειοθετημένους φακέλους του νοσοκομείου. Έγινε αναλυτική καταγραφή και κατηγοριοποιήθηκαν οι ασθενείς σύμφωνα με συγκεκριμένους παραμέτρους, καταγράφηκε ο συνολικός αριθμός και τα ποσοστά τους.

**Αποτελέσματα:** Το πιο συχνό είδος γυναικολογικού καρκίνου που καταγράφηκε στο ΠΓΝΛ είναι ο καρκίνος του ενδομητρίου, με ποσοστό 45%. Με φθίνουσα σειρά ως προς τη συχνότητα εμφάνισης, ακολουθεί ο καρκίνος των ωοθηκών, του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου και τέλος του κόλπου. Οι περισσότερες ασθενείς ήταν τρίτης και μέσης ηλικίας, ενώ ελάχιστες ήταν οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση.

**Συμπέρασμα:** Από την καταγραφή μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η χειρουργική επέμβαση είναι ο κύριος τρόπος αντιμετώπισης του γυναικολογικού καρκίνου που εφαρμόζεται στο ΠΓΝΛ. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το ΠΓΝΛ αποτελεί κέντρο αντιμετώπισης τέτοιων περιστατικών καθώς συγκεντρώνονται γυναίκες από όλη την Κεντρική Ελλάδα.



## Abstract

**Introduction:** Gynecological cancers are important factors of morbidity and mortality among women of all ages. The number of patients who are diagnosed each year of some type of gynecological cancer, despite extensive information and prevention remains extremely high.

**Aim:** The aim of the following project is to present the characteristics of the most prevalent gynecological cancer (endometrial cancer, ovarian cancer, cervical cancer, vulvar cancer and vaginal cancer) and the incidents of the University General Hospital of Larissa in the period 01/2014 – 07/2018 in order to observe the incidence, the characteristics of the patients and the ways of dealing with gynecological cancers in the aforementioned hospital.

**Methods:** Data from women were collected from the electronic records of the hospitalized patients as well as from the archives of the hospital. Analytical recording was performed, patients were categorized according to specific parameters, the total number was recorded and their percentages were calculated.

**Results:** The most common type of gynecological cancer reported in University General Hospital of Larissa is endometrial cancer, with 45%. In decreasing order of incidence was ovarian, cervical, vulvar and vaginal cancer. Most patients were third and middle age with fewer patients under 45 years of age. Finally, most of the patients underwent surgery.

**Conclusion:** From the record we can conclude that surgery is the main way of dealing with gynecological cancer applied at the University General Hospital of Larissa. In addition, this hospital is often preferred by patients who are not permanently resident in the prefecture of Larissa.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....</b>	<b>Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.</b>
1.1 Καρκίνος.....	10
1.2 Πρώιμες θεωρίες καρκινογένεσης <sup>1</sup> .....	11
1.3 Σύγχρονες γνώσεις σχετικά με την καρκινογένεση <sup>1</sup> .....	13
1.4 Ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια <sup>1</sup> .....	16
1.5 Επιδημιολογία του καρκίνου <sup>1</sup> .....	17
1.6 Ιστορία μεθόδων πληθυσμιακού ελέγχου και πρώιμη ανίχνευση καρκίνου <sup>1</sup> .....	18
1.7 Ο καρκίνος τον 21 <sup>ο</sup> αιώνα <sup>1</sup> .....	18
1.8 Καρκινικοί δείκτες για την ανίχνευση καρκίνου .....	20
1.9 Ο καρκίνος σήμερα .....	22
<b>2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ <sup>5</sup> ...</b>	<b>24</b>
2.1 Έξω γεννητικά όργανα .....	24
2.2 Έσω γεννητικά όργανα .....	25
<b>3. ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ .....</b>	<b>28</b>
3.1 Καρκίνος Αιδοίου .....	28
3.1.1 Επιδημιολογία .....	28
3.1.2 Ιστοπαθολογικοί τύποι.....	28
3.1.3 Ιστοπαθολογική διαβάθμιση (Grade).....	29
3.1.4 Αιτιολογία.....	29
3.1.5 Συμπτωματολογία .....	29
3.1.6 Μέθοδος Πληθυσμιακού Ελέγχου (screening) .....	30
3.1.7 Διάγνωση.....	30
3.1.8 Σταδιοποίηση του καρκίνου του αιδοίου .....	31
3.1.9 Θεραπευτική προσέγγιση .....	32
3.1.10 Follow up .....	34
3.2 Καρκίνος Κόλπου.....	35

3.2.1 Επιδημιολογία .....	35
3.2.2 Ιστοπαθολογικοί τύποι.....	36
3.2.3 Ιστοπαθολογική διαβάθμιση .....	36
3.2.4 Αιτιολογία.....	37
3.2.5 Συμπτωματολογία .....	37
3.2.6 Μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου (screening) .....	37
3.2.7 Διάγνωση.....	38
3.2.8 Σταδιοποίηση .....	38
3.2.9 Θεραπευτική προσέγγιση .....	39
<b>3.3 Καρκίνος Μήτρας .....</b>	<b>40</b>
3.3.1 Επιδημιολογία .....	40
3.3.2 Ιστοπαθολογικοί Τύποι .....	41
3.3.3 Ιστοπαθολογική διαβάθμιση .....	42
3.3.4 Αιτιολογία.....	42
3.3.5 Συμπτωματολογία .....	42
3.3.6 Μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου (screening) .....	43
3.3.7 Διάγνωση <sup>13,26</sup> .....	43
3.3.8 Σταδιοποίηση .....	43
3.3.9 Θεραπευτική προσέγγιση .....	44
<b>3.4 Καρκίνος Τραχήλου .....</b>	<b>47</b>
3.4.1 Επιδημιολογία .....	47
3.4.2 Ιστοπαθολογικοί Τύποι .....	48
3.4.3 Ιστοπαθολογική διαβάθμιση .....	49
3.4.4 Αιτιολογία.....	49
3.4.5 Συμπτωματολογία .....	49
3.4.6 Μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου (screening) .....	49
3.4.7 Πρόληψη .....	50
3.4.8 Διάγνωση.....	50
3.4.9 Σταδιοποίηση .....	50
3.4.10 Θεραπευτική προσέγγιση .....	52
<b>3.5 Καρκίνος Ωοθηκών .....</b>	<b>53</b>

3.5.1 Επιδημιολογία .....	53
3.5.2 Ιστοπαθολογικοί Τύποι .....	54
3.5.3 Ιστοπαθολογική Διαβάθμιση .....	55
3.5.4 Αιτιολογία.....	55
3.5.5 Συμπτωματολογία .....	56
3.5.6 Μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου (screening) .....	56
3.5.7 Πρόληψη .....	56
3.5.8 Διάγνωση.....	56
3.5.9 Σταδιοποίηση .....	57
<b>4. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ .....</b>	<b>61</b>
4.1 Καρκίνος Ενδομητρίου .....	62
4.2 Καρκίνος Αιδοίου .....	65
4.3 Καρκίνος Κόλπου.....	68
4.4 Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας.....	70
4.5 Καρκίνος Ωοθηκών .....	73
<b>5. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ .....</b>	<b>76</b>
<b>6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>79</b>
<b>7. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ – ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΕΙΣ .....</b>	<b>81</b>
<b>8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>82</b>

# 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

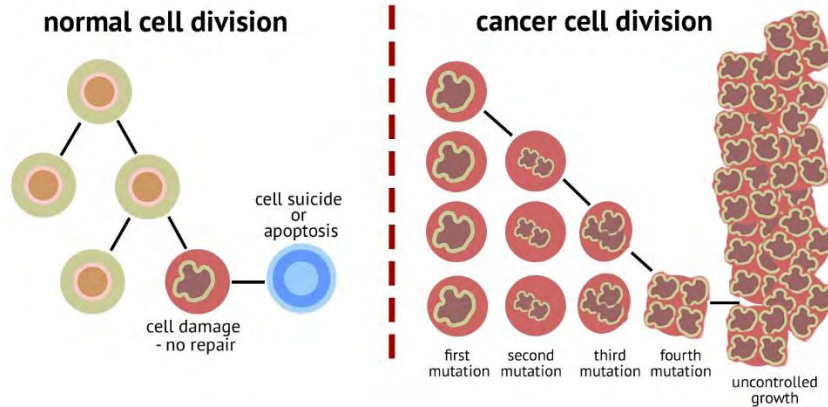
## 1.1 Καρκίνος

Η προέλευση της λέξης Καρκίνος, αποδίδεται στον Έλληνα ιατρό Ιπποκράτη, που έμεινε στην ιστορία ως «πατέρας της ιατρικής». Ο Ιπποκράτης χρησιμοποίησε τους όρους «καρκίνος» και «καρκίνωμα» για να περιγράψει διάφορους όγκους που εμφανίζαν εσωτερικά ή εξωτερικά έλκη και διογκώσεις.

Στην Ελληνική γλώσσα οι λέξεις αυτές αναφέρονται στα καβούρια, τα οποία θυμίζουν τον καρκίνο, αφού οι ακτινωτές μεταστάσεις των καρκινικών κυττάρων, φέρνουν αμυδρά στο μυαλό τη μορφή που έχουν τα πόδια και οι δαγκάνες του καβουριού.

Ο καρκίνος (όγκος) είναι η ανώμαλη ανάπτυξη κύτταρων με αποτέλεσμα τη δημιουργία όγκων σε διάφορα σημεία του σώματος. Η ανώμαλη αυτή λειτουργία δεν πρέπει να συγχέεται με δυο φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού:

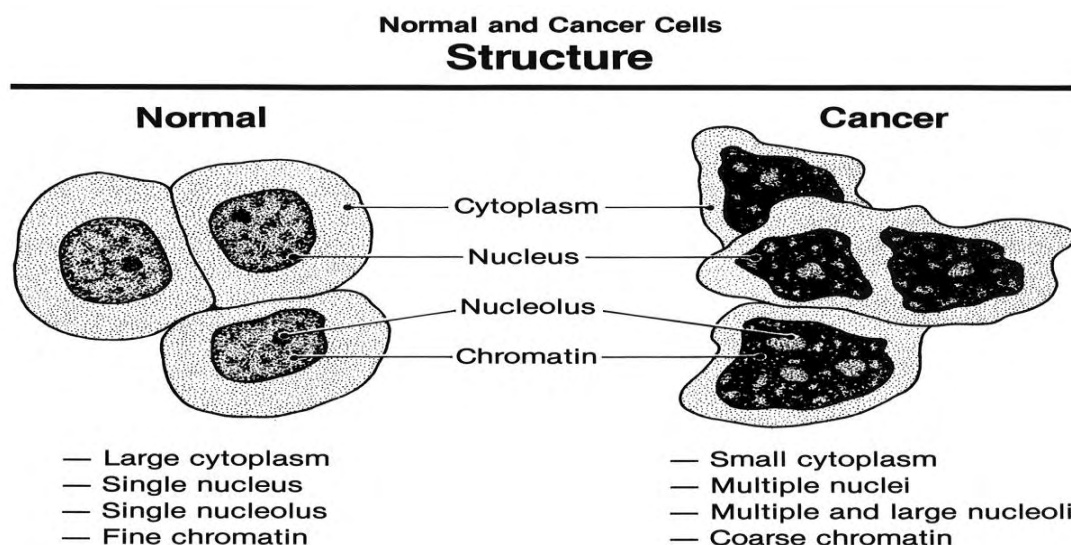
1. Την αναγέννηση των ιστών που συμβαίνει όταν αφαιρείτε ιστός και ο οργανισμός ξανά φτιάχνει τον ίδιο ιστό -π.χ στην καταστροφή των ηπατικών κύτταρων (αφαίρεση ήπατος ) το ήπαρ αναγεννάται σε 6 μήνες όπως ήταν αρχικά.
2. Την υπερπλασία που συμβαίνει σε ανάγκη του οργανισμού να αναπτύσσει φυσιολογικούς ιστούς (π.χ υπερπλασία του ενός νεφρού όταν υπάρχει έλλειψη του άλλου).



Με τον όρο «καρκίνος» περιγράφεται μία ομάδα νοσημάτων, που η αιτία τους βρίσκεται σε κυτταρικό επίπεδο. Ο όρος αναφέρεται στην υπερβολική, χωρίς προγραμματισμό, ανάπτυξη κυττάρων του οργανισμού, που ήταν φυσιολογικά, μέχρι τη στιγμή της έναρξης της διαδικασίας καρκινογένεσης. Οργανικά, ο καρκίνος είναι μία ασθένεια των κυττάρων. Συνεπώς, η κατανόηση του καρκίνου προϋποθέτει μία μικρή αναφορά σχετικά με το τι συμβαίνει όταν φυσιολογικά κύτταρα μετατρέπονται σε καρκινικά.

Ο ανθρώπινος οργανισμός αποτελείται από κύτταρα. Φυσιολογικά, τα κύτταρα αναπτύσσονται και διαιρούνται, ώστε να προκύψουν θυγατρικά κύτταρα και να διατηρηθεί η υγεία του οργανισμού. Μερικές φορές, η διαδικασία αυτή εκτρέπεται από το φυσιολογικό, οπότε προκύπτουν νέα κύτταρα (χωρίς να τα χρειάζεται ο οργανισμός) και -παράλληλα- δεν πεθαίνουν τα παλιά κύτταρα. Τα πλεονάζοντα κύτταρα σχηματίζουν μάζες, που καλούνται όγκοι. Σε μερικές περιπτώσεις αυτά τα παθολογικά κύτταρα κάνουν

μετάσταση, δηλαδή εξαπλώνονται και σε άλλα μέρη του σώματος δημιουργώντας δευτερεύοντες όγκους (μεταστατικούς όγκους) παρόμοιους με αυτούς του αρχικού καρκίνου.



Ο καρκίνος συνήθως δεν επηρεάζει μόνο ένα όργανο του σώματος και δεν έχει μία μορφή. Μπορεί να περιλαμβάνει οποιοδήποτε ιστό του σώματος και να έχει τελείως διαφορετική μορφή σε κάθε σημείο του σώματος. Υπάρχουν πάνω από 200 διαφορετικά είδη καρκίνου και δεν αντιμετωπίζονται όλοι με τον ίδιο τρόπο. Κάθε ένα είδος έχει τον δικό του τρόπο θεραπευτικής αντιμετώπισης. Οι περισσότερες μορφές καρκίνου είναι στην ουσία όγκοι εκτός από ορισμένους τύπους καρκίνου όπως η λευχαιμία, των οποίων τα κύτταρα κυκλοφορούν μέσα στο αίμα και τα όργανα και τελικά αναπτύσσονται σε συγκεκριμένους ιστούς.

Οι όγκοι μπορεί να είναι καλοήθεις ή κακοήθεις. Δεν είναι, όμως, όλοι οι όγκοι επικίνδυνοι. Οι καλοήθεις όγκοι δεν ονομάζονται καρκινικοί, δεν κάνουν μετάσταση και δεν είναι επικίνδυνοι για τη ζωή του ατόμου. Οι περισσότεροι καρκίνοι παίρνουν το όνομά τους από τον τύπο του κυττάρου ή του οργάνου από το οποίο αρχίζουν.

Αν κάνουν μετάσταση ο νέος όγκος φέρει το ίδιο όνομα με τον αρχικό. Ορισμένοι όγκοι παίρνουν το όνομά τους από τον επιστήμονα που τους ανακάλυψε (π.χ. Hodgkin, Brenner). Εάν δεν θεραπευθούν, οι καρκίνοι μπορούν τελικά να προκαλέσουν το θάνατο. Η επιβίωση των ασθενών με καρκίνο έχει βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Ο καρκίνος αποτελεί την δεύτερη αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι περισσότεροι καρκίνοι μπορούν να θεραπευθούν. Πολλοί θεραπεύονται, ειδικά εάν η θεραπεία αρχίσει νωρίς.

## 1.2 Πρώιμες θεωρίες καρκινογένεσης <sup>1</sup>

Από τους αρχαίους χρόνους, οι ιατροί προσπάθησαν να προσδιορίσουν τα αίτια του καρκίνου. Οι αρχαίοι Αιγύπτιοι κατηγορούσαν για τον καρκίνο τους θεούς.

### Χυμική Θεωρία

Ο Ιπποκράτης πίστευε πως το σώμα εμπεριέχει 4 (σωματικά υγρά): αίμα, φλέγμα, κίτρινη και μαύρη χολή. Όταν αυτά βρίσκονται σε ισορροπία, ο άνθρωπος είναι υγιής. Η θεωρία του ήταν πως όταν ένα από αυτά βρίσκεται σε περίσσεια ή σε έλλειμμα, ο άνθρωπος νοσεί. Η περίσσεια μαύρης χολής σε ποικίλα σημεία του σώματος θεωρούνταν πως προκαλούσε τον καρκίνο. Η θεωρία αυτή διαδόθηκε στους Ρωμαίους και ενισχύθηκε από τα ιατρικά διδάγματα του ιατρού Galen, η οποία παρέμεινε αδιαμφισβήτητη κατά τη διάρκεια του Μεσαίωνα για περισσότερο από 1.300 χρόνια. Κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτή, η μελέτη του σώματος, συμπεριλαμβάνοντας αυτοψίες, απαγορεύθηκε λόγω θρησκευτικών πεποιθήσεων, με αποτέλεσμα να περιοριστεί η πρόοδος της ιατρικής γνώσης.

### Λεμφική Θεωρία

Μεταξύ των θεωριών που αντικατέστησαν τη χυμική θεωρία του καρκίνου, υπήρξε αυτή της σύστασης του καρκίνου από ένα άλλο υγρό του σώματος, τη λέμφος. Θωρούνταν, πως η ζωή αποτελείται από διαρκή και κατάλληλη μεταφορά των υγρών του σώματος δια μέσου των στερεών τμημάτων. Αίμα και λέμφος αποτελούν τα πιο σημαντικά από όλα τα υγρά του ανθρώπινου σώματος. Οι Stahl και Hoffman διατύπωσαν τη θεωρία πως ο καρκίνος συνίσταται από υποβαθμισμένη λέμφος, ποικίλη σε πυκνότητα, οξύτητα και βασικότητα. Η θεωρία της λέμφου, σύντομα απέκτησε πολλούς υποστηρικτές. Ο John Hunter, Σκωτσέζος χειρουργός του 1700, συμφώνησε πως οι αναπτυσσόμενοι όγκοι οφείλονται στην απομάκρυνση της λέμφου από αίμα.

### Θεωρία Βλαστώματος

Το 1838, ο Γερμανός παθολόγος Johannes Muller επέδειξε πως ο καρκίνος δημιουργείται από κύτταρα και όχι λέμφος, αλλά πίστευε πως τα καρκινικά κύτταρα δεν προέρχονται από φυσιολογικά κύτταρα. Ο Muller πρότεινε ότι τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται από εκκολαπτόμενα στοιχεία (βλάστωμα) μεταξύ φυσιολογικών ιστών. Ο μαθητής του, ο Rudolph Virchow (1821-1902), ο γνωστός Γερμανός παθολόγος, προσδιορίζει πως όλα τα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων και των καρκινικών κυττάρων, προέρχονται από άλλα φυσιολογικά κύτταρα.

### Θεωρία χρόνιας φλεγμονής

Ο Virchow πρότεινε πως ο χρόνιος ερεθισμός μπορεί να αποτελέσει αιτία του καρκίνου, αλλά θεωρούσε λανθασμένα πως τα καρκινικά κύτταρα διαδίδονται σαν υγρό. Το 1860, ο Γερμανός χειρουργός, Karl Thiersch, έδειξε πως ο καρκίνος μεταναστεύει μέσω της εξάπλωσης κακοήθων κυττάρων και όχι μέσω κάποιου άγνωστου υγρού.

### Θεωρία τραύματος

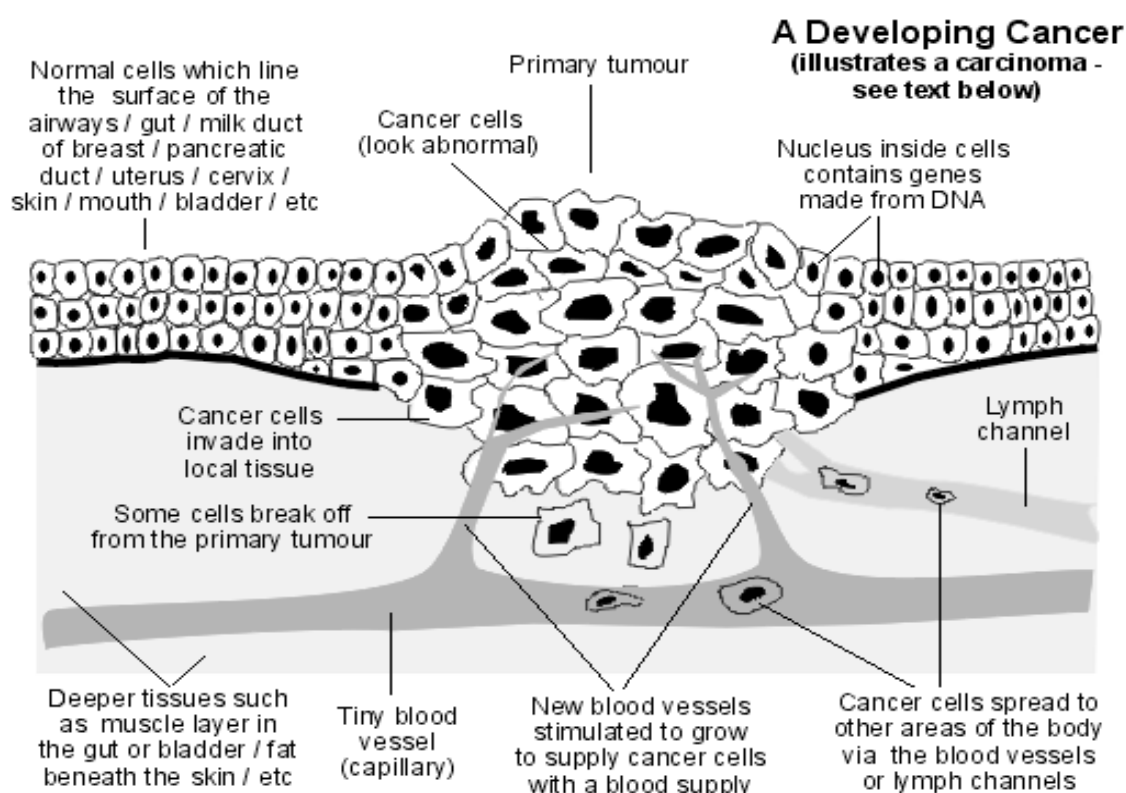
Παρόλης της προόδου που επήλθε στην κατανόηση του καρκίνου, από τις αρχές του 1800 έως το 1920, ο τραυματισμός θεωρούνταν αίτιο καρκίνου. Αυτή η θεωρία διατηρήθηκε παρόλο που ο τραυματισμός δεν απέδειξε δημιουργία καρκινικών κυττάρων σε πειραματόζωα.

### Θεωρία λοιμώδους νόσου

Οι Zacutus Lusitani (1575-1642) και ο Nicolas Tulp (1593-1674), δύο Ολλανδοί ιατροί, συμπέραναν σχεδόν την ίδια χρονική στιγμή πως ο καρκίνος είναι μεταδοτικός. Κατέληξαν στο συμπέρασμα αυτό, βασιζόμενοι στο γεγονός ότι γυναίκες της ίδιας οικογένειας εμφάνιζαν καρκίνο του μαστού. Lusitani and Tulo δημοσίευσαν τη «θεωρία

μεταδοτικότητας» το 1649 και το 1652, αντίστοιχα. Πρότειναν την απομόνωση των καρκινοπαθών ανθρώπων, κατά προτίμηση μακριά από χωριά και πόλεις, με σκοπό την αποτροπή της μετάδοσης του καρκίνου.

Κατά τη διάρκεια του 17<sup>ου</sup> και 18<sup>ου</sup> αιώνα, πολλοί πίστευαν πως ο καρκίνος ήταν μεταδοτικός. Στην πραγματικότητα, το πρώτο αντικαρκινικό νοσοκομείο στη Γαλλία αναγκάστηκε να μεταφερθεί εκτός πόλεως το 1779, διότι οι κάτοικοι ζούσαν με το φόβο εξάπλωσης του καρκίνου στην πόλη. Παρόλο που ο καρκίνος, από μόνος του, δεν είναι μεταδοτικός, γνωρίζουμε σήμερα πως συγκεκριμένοι ιοί, βακτήρια και παράσιτα μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο ενός ανθρώπου να αναπτύξει καρκίνο.



### 1.3 Σύγχρονες γνώσεις σχετικά με την καρκινογένεση <sup>1</sup>

#### Ιογενής και χημική καρκινογένεση

Το 1915, ο Katsusaburo Yamagiwa και ο Koichi Ichikawa του Πανεπιστημίου του Τόκιο, εισήγαγαν τον καρκίνο σε ζώα στο εργαστήριο για πρώτη φορά εφαρμόζοντας άνθρακα στο δέρμα ποντικών. Περισσότερα από 150 έτη έχουν περάσει από τότε που ο ιατρός John Hill, στο Λονδίνο, αναγνώρισε τον καπνό ως καρκινογόνο. Ακόμη περισσότερα έτη πέρασαν πριν ο καπνός αναγνωρισθεί εκ νέου ως η πιο καταστρεπτική πηγή χημικών καρκινογόνων γνωστών στον άνθρωπο.



Σήμερα, αναγνωρίζουμε και αποφεύγουμε συγκεκριμένες ουσίες που δυνητικά προκαλούν καρκίνο. Τέτοιες ουσίες, αποτελούν ο άνθρακας και τα παράγωγά του (όπως βενζίνη), υδρογονάνθρακες, φαινυλαμίνη (ουσία που εμπεριέχεται σε χρώματα), αμίαντος και πολλές άλλες. Για να βεβαιωθεί η ασφάλεια των πολιτών, η κυβέρνηση έθεσε ειδικές προδιαγραφές για χρήση των ουσιών αυτών, συμπεριλαμβανομένων της βενζίνης, του αμιάντου, των υδρογονανθράκων της ατμοσφαιράς, του αρσενικού στο πόσιμο νερό και της ακτινοβολίας.

Το 1911 ο Peyton Rous στο Ινστιτούτο Rockefeller της Νέας Υόρκης, για πρώτη φορά περιέγραψε το σάρκωμα στα κοτόπουλα (σάρκωμα του Rous), το οποίο όπως έγινε, αργότερα, γνωστό οφειλόταν σε έναν ιό. Για αυτή του την εργασία πήρε το βραβείο Νόμπελ το 1968.

### RNA Tumor Viruses - The Rous Sarcoma Virus Story



Figure 3.2 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Αρκετοί ιοί είναι σήμερα συνδεδεμένοι με τον καρκίνο στους ανθρώπους, όπως για παράδειγμα:

- Μακροχρόνια λοίμωξη από τους ιούς ηπατίτιδας Β και C (HBV και HCV, αντίστοιχα) μπορεί να προκαλέσει καρκίνο ήπατος.
- Ένας από τους ερπητοϊούς, ο Epstein-Barr virus (EBV) που προκαλεί λοιμώδη μονοπυρήνωση, έχει συνδεθεί με non-Hodgkin λέμφωμα και ρινοφαρυγγικό καρκίνο.
- Ανοσοανεπαρκείς άνθρωποι με HIV έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν κάποιους τύπους καρκίνου, κυρίως σάρκωμα Kaposi και non-Hodgkin λέμφωμα.
- Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) έχει συνδεθεί με πολλούς καρκίνους, κυρίως του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου, του κόλπου, του πρωκτού και του πέους. Επιπλέον, μερικοί καρκίνοι κεφαλής και τραχήλου (ιδίως γλώσσας και φάρυγγα) συνδέονται με υψηλού κινδύνου HPV υποτύπους. Σήμερα, υπάρχουν εμβόλια που στοχεύουν σε αποτροπή HPV λοίμωξης.

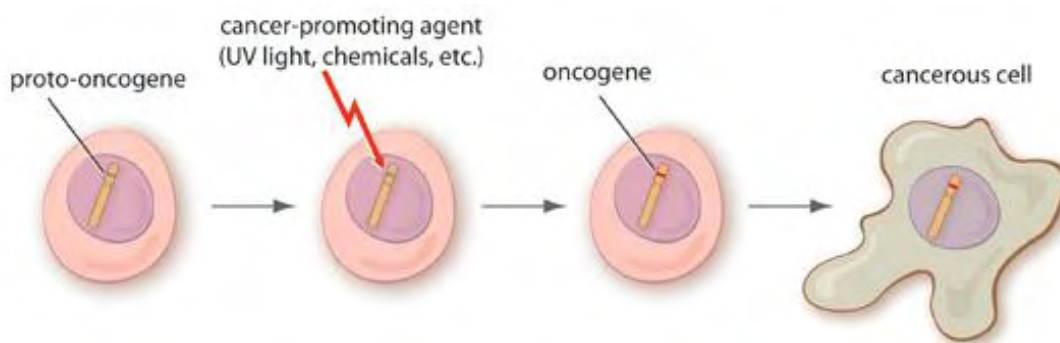
Έως το 2014, η διεθνής υπηρεσία έρευνας καρκίνου του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (International Agency for Research on Cancer, IARC) αναγνώρισε περισσότερες από 100

χημικές, φυσικές και βιολογικές καρκινογόνες ουσίες. Σήμερα, έρευνες έχουν ανακαλύψει νέα καρκινογόνα και μεθόδους για αποτροπή του καρκίνου προσδιορίζοντας τον τρόπο με τον οποίο αυτά οδηγούν σε καρκινογένεση.

Στα μέσα του 20<sup>ου</sup> αιώνα, οι επιστήμονες κατείχαν πλέον τα μέσα που χρειαζόνταν για να επιλύσουν κάποια σύνθετα προβλήματα χημείας και βιολογίας που παρέμεναν δυσπρόσιτα. Έτσι, οι James Watson και Francis Crick, ανακαλύπτοντας την ακριβή δομή του DNA, έλαβαν το βραβείο Νόμπελ το 1962.

Το DNA, η βασική αρχή του γενετικού κώδικα, δίνει εντολές σε όλα τα κύτταρα. Αφού μελετήθηκε και αναγνωρίστηκε η μέθοδος μετάφρασης του κώδικα αυτού, οι επιστήμονες κατάφεραν να καταλάβουν πως λειτουργούν τα γονίδια και πως αυτά μπορούν να καταστραφούν από μεταλλάξεις (μεταβολές στη σειρά των βάσεων ενός γονιδίου). Αυτές οι νέες τεχνικές χημείας και βιολογίας κατάφεραν να απαντήσουν πολλαπλά ερωτήματα σχετικά με τη βιολογία του καρκίνου.

Οι επιστήμονες, ήδη γνώριζαν πως χημικές ουσίες, ακτινοβολία και ιοί μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο καθώς και ότι ο καρκίνος μπορεί να εμφανισθεί σε μέλη μιας οικογένειας. Αλλά καθώς η κατανόηση του DNA και των γονιδίων προχώρησε, συνειδητοποιήσαν πως οι βλάβες του DNA από χημικά ή ακτινοβολία ή η είσοδος νέων αλληλουχιών DNA από ιούς είναι αυτές οι αιτίες που οδηγούν στην ανάπτυξη του καρκίνου. Έγινε δυνατό να προσδιοριστεί το ακριβές σημείο βλάβης συγκεκριμένου γονιδίου.



Στη συνέχεια διαπιστώθηκε ότι μερικά ελαττωματικά γονίδια είχαν κληρονομική ιδιότητα και κάποια από αυτά τα γονίδια είναι ελαττωματικά σε σημεία όπου συγκεκριμένες χημικές ουσίες τείνουν να προκαλέσουν βλάβη. Με άλλα λόγια, τα περισσότερα καρκινογόνα προκαλούν γενετικές μεταλλάξεις, οι οποίες μοιάζουν με αυτές που μπορούν να κληρονομηθούν και να προκαλέσουν τον ίδιο τύπο καρκίνου εάν περισσότερες μεταλλάξεις είχαν εισαχθεί.

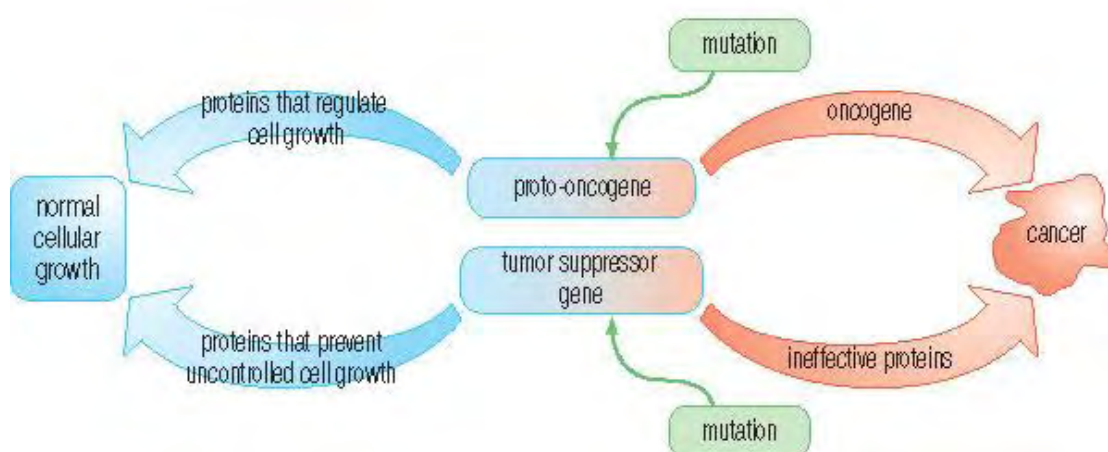
Ασχέτως με το πως δημιουργείται η πρώτη μετάλλαξη (εγγενής ή αυτόματη), τα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται οδηγούν σε σχηματισμό ομάδας ανώμαλων κυττάρων (κλώνος ή αντίγραφο ανώμαλων κυττάρων). Οι μεταλλαγμένοι κλώνοι εξελίσσονται σε ακόμη πιο κακοήθεις κλώνους με την πάροδο του χρόνου και έτσι ο καρκίνος είναι απότοκος ακόμη περισσότερων γενετικών βλαβών και μεταλλάξεων. Η μεγάλη διαφορά μεταξύ υγιών ιστών και καρκίνου είναι ότι τα φυσιολογικά κύτταρα με βλάβη του DNA πεθαίνουν ενώ τα καρκινικά όχι. Η ανακάλυψη αυτής της σημαντικής διαφοράς απάντησε ερωτηματικά που απασχολούσαν τους επιστήμονες για πολλά έτη.

## 1.4 Ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια <sup>1</sup>

Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1970, οι επιστήμονες ανακάλυψαν δύο κύριες οικογένειες γονιδίων σχετιζόμενες με τον καρκίνο: τα ογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια.

**Ογκογονίδια:** Τα γονίδια αυτά προκαλούν τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων τα οποία γίνονται καρκινικά. Δημιουργούνται από αλλαγές και μεταλλάξεις συγκεκριμένων φυσιολογικών γονιδίων που καλούνται πρωτο-ογκογονίδια. Πρωτο-ογκογονίδια είναι τα γονίδια που υπό φυσιολογικές συνθήκες ελέγχουν τη συχνότητα διπλασιασμού του κυττάρου καθώς και το βαθμό της διαφοροποίησής τους.

**Ογκοκατασταλτικά γονίδια:** Φυσιολογικά γονίδια που μειώνουν την κυτταρική διαίρεση, επιδιορθώνουν λάθη του DNA και σηματοδοτούν τα κύτταρα προς προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση). Όταν τα ογκογονίδια δυσλειτουργούν, τα κύτταρα μπορούν να αναπτυχθούν ανεξέλεγκτα με αποτέλεσμα την καρκινογένεση.



Σταδιακά, διαπιστώθηκε πως ογκοκατασταλτικά και ογκογονίδια που υπέστησαν βλάβη από καρκινογόνες ουσίες, μπορούν να κληρονομηθούν και να οδηγήσουν σε ανάπτυξη καρκίνου. Το 1990 πολύτιμη ήταν η ανακάλυψη δύο νέων γονιδίων που ενοχοποιήθηκαν για καρκίνο του μαστού, το BRCA1 και BRCA2, διότι πλέον υπήρχε η δυνατότητα ανίχνευσης ανθρώπων που ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο μαστού.

Άλλα γονίδια έχουν ανακαλυφθεί που είναι συνδεδεμένα με τον καρκίνο σε μέλη ίδιας οικογένειας, που αφορούν καρκίνους παχέος εντέρου, ορθού, νεφρού, ωοθηκών, θυρεοειδούς, παγκρέατος και μελανώματος. Ο κληρονομικός καρκίνος εμφανίζεται σε ποσοστό μικρότερο από 15% όλων των καρκίνων. Είναι λοιπόν κριτικής σημασίας η κατανόηση παθοφυσιολογίας του καρκίνου και η συνεχής έρευνα στη γενετική διότι μπορούν να αναγνωριστούν όλο και περισσότεροι άνθρωποι υψηλού κινδύνου.

Συγχρόνως με την αναγνώριση των γενετικών αυτών αλλαγών που επιφέρουν βλάβες στο γενετικό υλικό, οι ερευνητές προσανατολίστηκαν σε στοχευμένη θεραπεία (ουσίες, δηλαδή που συνδέονται με συγκεκριμένα μόρια) για να αποτρέψουν μεταλλάξεις σε ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια.

## 1.5 Επιδημιολογία του καρκίνου <sup>1</sup>

Κατά τη διάρκεια του 18<sup>ου</sup> αιώνα, τρεις σημαντικές παρατηρήσεις εισήγαγαν το πεδίο της επιδημιολογίας του καρκίνου. Η επιδημιολογία είναι η επιστημονική μελέτη των παραγόντων που επηρεάζουν την συχνότητα εμφάνισης της υγείας και των ασθενειών σε έναν πληθυσμό, μέσω της εφαρμογής της στατιστικής.

- Το 1713, ο Bernardino Ramazzini, Ιταλός ιατρός, παρατήρησε τη μη ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου και τη σχετικά υψηλή συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις καλόγριες και αναρωτήθηκε εάν αυτό οφειλόταν στον τρόπο ζωής, την αγαμία και ατοκία. Η παρατήρησή του αυτή, αποτέλεσε σημαντικό βήμα για την αναγνώριση της σημασίας των ορμονών, όπως οι μεταβολές τους κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις στον καρκίνο.
- Το 1775, ο Percival Pott του νοσοκομείου του Αγίου Βαρθολομαίου στο Λονδίνο, περιέγραψε έναν επαγγελματικό καρκίνο σε καπνοδοχοκαθαριστές, καρκίνο όρχεως, που οφειλόταν στη συλλογή της αιθάλης ανάμεσα στις δερματικές πτυχές του οσχέου. Η έρευνα οδήγησε σε περισσότερες μελέτες που αναγνώρισαν ικανό αριθμό επαγγελματιών που εκτιθέμενα σε καρκινογόνους παράγοντες και με τον τρόπο αυτό ήταν εύκολη η λήψη μέτρων από τους φορείς της υγείας με σκοπό τη μείωση του κινδύνου ενός ατόμου στην εργασία του.
- Ο Thomas Venner στο Λονδίνο ήταν ένας από τους πρώτους που προειδοποίησε σχετικά με τους κινδύνους του καπνού στην εφημερίδα του Via Recta που εκδόθηκε στο Λονδίνο το 1620. Επισήμανε πως η υπερβολική χρήση του καπνού προκαλεί βλάβες σε εγκέφαλο και οφθαλμούς καθώς και τρόπο των άκρων. 150 χρόνια αργότερα, το 1761, μόλις μερικές δεκαετίες από τον εθισμό του καπνού στους Λονδρέζους, ο John Hill εξέδωσε ένα βιβλίο με τίτλο «Προειδοποιήσεις σχετικά με την υπέρμετρη χρήση καπνού». Αυτές οι αναφορές συσχέτισης καπνού και καρκίνου οδήγησαν στην έναρξη επιδημιολογικής μελέτης κάποια χρόνια μετά (στις αρχές της δεκαετίας του 1960), η οποία έδειξε πως το κάπνισμα οδηγεί σε καρκίνο πνεύμονα όπως δημοσιεύθηκε στο «Κάπνισμα και Υγεία» στις Ηνωμένες Πολιτείες το 1964.

Οι επιδημιολόγοι συνεχίζουν να ερευνούν τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου (όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η υπεριώδης ακτινοβολία) καθώς επίσης και τις μεθόδους πρόληψης και προστασίας έναντι του καρκίνου (όπως αερόβια άσκηση και υγιεινή διατροφή). Αυτή η έρευνα παρέχει ενδείξεις στους οδηγούς δημόσιας υγείας για καθορισμό συστάσεων και κανονισμών.

Καθώς οι μοριακοί βιολόγοι κατακτούν όλο και περισσότερες γνώσεις σχετικά με τα αίτια και τις μεθόδους πρόληψης του καρκίνου, ακμάζει η μοριακή επιδημιολογία, η οποία μελετά τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδιώματος και εξωτερικών παραγόντων.

## **1.6 Ιστορία μεθόδων πληθυσμιακού ελέγχου και πρώιμη ανίχνευση καρκίνου <sup>1</sup>**

Η μέθοδος διαλογής αναφέρεται σε συγκεκριμένες εξετάσεις που χρησιμοποιούνται για να ανιχνεύσουν μία ασθένεια, όπως ο καρκίνος, σε ασυμπτωματικούς ανθρώπους. Η πρώτη μέθοδος διαλογής που εφαρμόστηκε ευρέως για τη διάγνωση του καρκίνου είναι το τεστ Παπανικολάου. Το τεστ εφευρέθηκε από τον Γεώργιο Παπανικολάου μία ερευνητική μέθοδος για την κατανόηση του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Ο Παπανικολάου σύντομα αναγνώρισε τη δυνατότητα να πρώιμης διάγνωσης καρκίνου του τραχήλου και παρουσίασε τα ευρήματά του το 1923. Αρχικά, πολλοί ιατροί ήταν διστακτικοί και δεν ήταν έως τις αρχές του 1960 όπου η Αμερικανική Ένωση Καρκίνου (American Cancer Society) προώθησε το τεστ, το οποίο εφαρμόστηκε ευρέως. Έκτοτε, το ποσοστό θανάτων από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες μειώθηκε κατά περίπου 70%.

Οι νεότερες μέθοδοι εμφανίστηκαν αργότερα κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1960 και για πρώτη φορά συστάθηκαν επισήμως από την Αμερικανική Ένωση Καρκίνου (ACS) το 1976.

Οι ισχύουσες, σήμερα, επίσημες οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης Καρκίνου (American Cancer Society) περιλαμβάνουν μεθόδους για πρώιμη ανίχνευση και διάγνωση καρκίνων όπως του τραχήλου της μήτρας, του μαστού, του παχέος εντέρου και του ορθού, του ενδομητρίου, των πνευμόνων, του προστάτη καθώς επίσης και έναν έλεγχο ρουτίνας σχετιζόμενο με καρκίνο αναλόγως της ηλικίας και του φύλου του ανθρώπου για καρκίνους όπως του θυρεοειδούς, του στόματος, του δέρματος, των λεμφαδένων, των όρχεων και των ωοθηκών.

## **1.7 Ο καρκίνος τον 21<sup>ο</sup> αιώνα <sup>1</sup>**

Η ευρεία γνώση για τη βιολογία του καρκίνου έχει οδηγήσει σε θεαματική πρόοδο στην πρόληψη, στην πρώιμη ανίχνευση και στη θεραπεία του. Οι γνώσεις των ειδικών για τον καρκίνο διευρύνθηκαν εκθετικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες συγκριτικά με τους προηγούμενους αιώνες. Ωστόσο, αυτό δεν μεταβάλλει το γεγονός πως όλες αυτές οι επιστημονικές γνώσεις βασίζονται στη σκληρή δουλειά και παρατηρήσεις των προγόνων ερευνητών και όπως όλοι γνωρίζουμε, υπάρχουν πολλά, ακόμη, πεδία προς εξερεύνηση.

Η έρευνα για τον καρκίνο έχει προχωρήσει σε πολυάριθμα πεδία που είναι δύσκολο να επισημάνουμε κάποια. Ωστόσο, μερικά παραδείγματα έχουν ως εξής:

Περισσότερο στοχευμένες θεραπείες: Η εξοικείωση με τη μοριακή βάση του καρκίνου βοήθησε τους ειδικούς να δημιουργήσουν πιο πολλούς στόχους για τα νέα τους φάρμακα. Εκτός από τα περισσότερα μονοκλωνικά αντισώματα και τους μικρούς αναστολείς κυτταρικής σηματοδότησης, οι ερευνητές κατάφεραν να αναπτύξουν νέες σειρές μορίων όπως συμπληρωματικά ολιγο-δεοξυ-νουκλεοτίδια και μικρά τμήματα επεμβατικού RNA

(siRNA). Έρευνες συνεχίζονται για να αναπτύξουν φάρμακα στοχευμένα σε πρωτεΐνες παραγόμενες από συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις καρκινικών κυττάρων.

Ανοσοθεραπεία: Φάρμακα που στοχεύουν σε ειδικά σημεία του ανοσοποιητικού συστήματος έτσι ώστε αυτό να διεγερθεί εναντίον των καρκινικών κυττάρων.

Νανο-τεχνολογία: Αναφέρεται σε υψηλής ακρίβειας επεμβάσεις. Η μελέτη και η σύνθεση της ύλης ξεκινώντας από το μοριακό επίπεδο, με τη διεπιστημονική και τη νανο-διομμητική προσέγγιση της νανο-ιατρικής, οδηγούν στη δημιουργία μια πλούσιας γκάμας υλικών και διατάξεων με βελτιωμένες ή με εντελώς νέες ιδιότητες. Με τέτοιες μεθόδους, όγκοι που να χαρτογραφηθούν και να οριοθετηθούν με εξαιρετική ακρίβεια.

Ρομποτική χειρουργική: Αναφέρεται στον εξ' αποστάσεως χειρισμό των χειρουργικών εργαλείων από ρομποτικά χέρια και άλλες συσκευές καθοδηγούμενα από το χειρουργό. Ρομποτικά συστήματα χρησιμοποιούνται για χειρουργικές επεμβάσεις αρκετών τύπων καρκίνου. Η ριζική προστατεκτομή είναι μία από τις πιο κοινές επεμβάσεις χειρουργικής ογκολογίας. Καθώς η μηχανική και η υπολογιστική τεχνολογία εξελίσσεται, μερικοί ερευνητές αναμένουν πως μελλοντικά συστήματα θα είναι ικανά να αφαιρούν εξολοκλήρου τους όγκους με ελάχιστο χειρουργικό τραύμα.

Προφίλ έκφρασης γονιδίων και πρωτεομική: Το προφίλ έκφρασης οδήγησε τους επιστήμονες να καθορίσουν την ταυτόχρονη παραγωγή εκατοντάδων μορίων (συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνών από RNA, DNA, κύτταρα ή ιστούς). Γνωρίζοντας ποιες πρωτεΐνες υπάρχουν σε ένα κύτταρο, οι επιστήμονες κατανοούν τη συμπεριφορά του συγκεκριμένου κυττάρου. Στον καρκίνο, αυτό ωφελεί στη διάκριση των ακόμη πιο επιθετικών όγκων από τους λιγότερο επιθετικούς και συχνά μπορεί να προβλεφθεί ποιο φάρμακο στο οποίο θα αποκριθεί ο όγκος.

Η πρωτεομική μέθοδος, επίσης, δοκιμάζεται ως μέθοδος διαλογής καρκίνου. Για τα περισσότερα είδη καρκίνου, ο προσδιορισμός της ποσότητας μιας πρωτεΐνης στο αίμα δεν αποτελεί ικανοποιητική μέθοδο πρώιμης ανίχνευσής τους. Όμως, οι ειδικοί είναι αισιόδοξοι ότι συγκρίνοντας τις ποσότητες πολλών πρωτεϊνών, άλλων σε υψηλότερη κ άλλων σε χαμηλότερη, θα παρέχει πιο ακριβείς και χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με το αποτέλεσμα και την έκβαση του καρκίνου. Πρωτεΐνες υπάρχουν ακόμα και κατά την εκπνοή, η οποία στις ημέρες μας, βρίσκεται υπό έλεγχο για πιθανή πρώιμη ανίχνευση καρκίνου του πνεύμονα. Είναι ένα συναρπαστικό πεδίο έρευνας καθώς πρώιμες μελέτες για καρκίνο πνεύμονα και εντέρου είναι πολλά υποσχόμενες.

Για τη διάγνωση του καρκίνου χρησιμοποιούνται διάφορες εξετάσεις όπως:

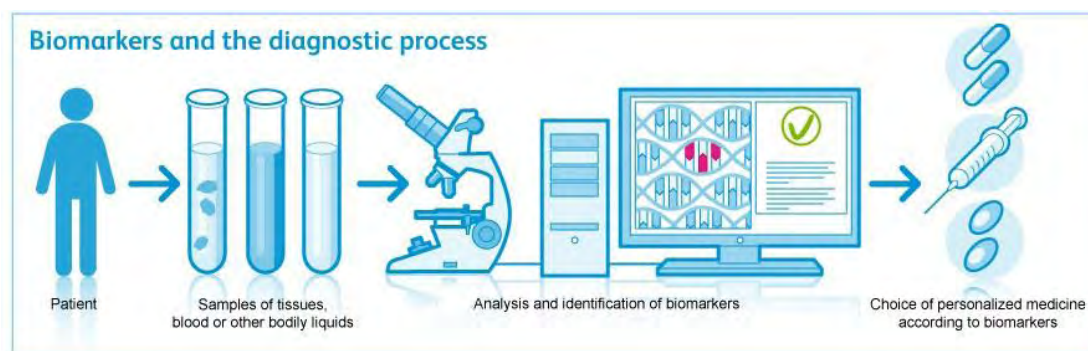
- ο Εξετάσεις αίματος
- ο Ακτινολογικός έλεγχος
- ο Υπολογιστική και Μαγνητική τομογραφία
- ο Υπερηχοτομογραφικός έλεγχος
- ο Ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος
- ο Κυτταρολογική εξέταση
- ο Ιστολογική εξέταση
- ο Ενδοσκοπήσεις



## 1.8 Καρκινικοί δείκτες για την ανίχνευση καρκίνου

Όταν στο σώμα αναπτύσσεται ένας καρκίνος τότε μπορεί τα κύτταρα που τον συνιστούν, τα ίδια ή οι ιστοί του σώματος, να παράγουν ουσίες που είναι δυνατόν να ανιχνευθούν στο αίμα, ή στα ούρα ή στους ιστούς. Οι ουσίες αυτές διαλυτές στο αίμα, ανιχνεύονται συνήθως με μονοκλωνικά αντισώματα και αναγνωρίζονται ως καρκινικοί δείκτες. Σε δύο περιόδους της ζωής μας, το ενδιαφέρον μας επικεντρώνεται στην ανάγκη να αναγνωρίσουμε αν κάποια κύτταρα του σώματός μας δεν υπόκεινται στο ρυθμιστικό σύστημα της αύξησής τους, διηθούν δηλαδή πλησίον ιστούς ή σχηματίζουν μεταστάσεις, οπότε πάσχουμε από καρκίνο:

- Η πρώτη περίοδος, έως ότου τεθεί η διάγνωση.
  - Η δεύτερη περίοδος, της παρακολούθησης της εξέλιξη της νόσου μετά τη διάγνωση
- Η εκτροπή των κυττάρων σε καρκινικά μπορεί να θεωρηθεί απορρύθμιση των παραγόντων που τα οδηγούν στη φυσιολογική εξέλιξή τους ή σε αύξηση των υποδοχέων τους, σε ένα κυτταρικό επίπεδο που οδηγεί σε αυτοδιέγερση της ανάπτυξής τους. Στο πρώιμο στάδιο, η διάγνωση του καρκίνου, κλινικά είναι σχεδόν αδύνατη. Οι συνήθεις διαγνωστικές διαδικασίες δεν μπορούν να διαγνώσουν αθροίσεις κυττάρων που αποτελούνται ήδη από μερικά εκατομμύρια, αλλά έχουν όγκο 1-2 κ.εκ. Όταν στο σώμα μας αναπτύσσεται ένας καρκίνος, τότε μπορεί τα κύτταρα που τον συνιστούν, τα ίδια ή ιστοί του σώματος, σε απάντηση προς την παρουσία του, να παράγουν ουσίες που είναι δυνατόν ν' ανιχνευθούν στο αίμα ή στα ούρα ή στους ιστούς. Οι ουσίες αυτές, διαλυτές στο αίμα, είναι συνήθως γλυκοπρωτεΐνες (όχι πάντα, π.χ. το ασβέστιο του αίματος μπορεί να παίξει έναν τέτοιο ρόλο), οι οποίες ανιχνεύονται συνήθως με μονοκλωνικά αντισώματα και αναγνωρίζονται ως καρκινικοί δείκτες.



### Συνήθεις Χρησιμοποιούμενοι Δείκτες

1. **CEA, καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο:** Γλυκοπρωτεΐνη Μ.Β. 180.000, ένα εκ των αντιγόνων που παράγονται κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης (γαστρεντερικής οδός). Μετά τη γέννηση μειώνεται συνεχώς, ώστε σε φυσιολογικό ενήλικα, η τιμή του φτάνει στα 3-5ng/ml. Οι μέγιστες τιμές παρατηρούνται σε καπνιστές. Προσδιορίζει καρκινική εξέλιξη στο έντερο και τους πνεύμονες. Άνω των 100ng σε μεταστάσεις. Πτώση στο φυσιολογικό αναμένεται ύστερα από επιτυχή κολεκτομή. Μετέπειτα, σε περίπτωση εκ νέου αύξησης της τιμής χρειάζεται διερεύνηση για τυχόν υποτροπή.

2. **Άλφα φετοπρωτεΐνη:** Άλφα εμβρυϊκή σφαιρίνη, γλυκοπρωτεΐνη Μ.Β. 70.000, από το ήπαρ του εμβρύου. Επί καρκίνου του ήπατος και σε σπερματικούς όγκους (φυσιολογική τιμή 0-6,4 μονάδες), (500ng) ανά κ.εκ. Μετεγχειρητικά, αύξηση προδικάζει υποτροπή ακόμα και

ύστερα από 6 μήνες. Τελευταίως και ο TRA-1-60. Μη καρκινική αύξηση σημειώνεται σε κύηση, όταν το έμβρυο παρουσιάζει ανωμαλίες.

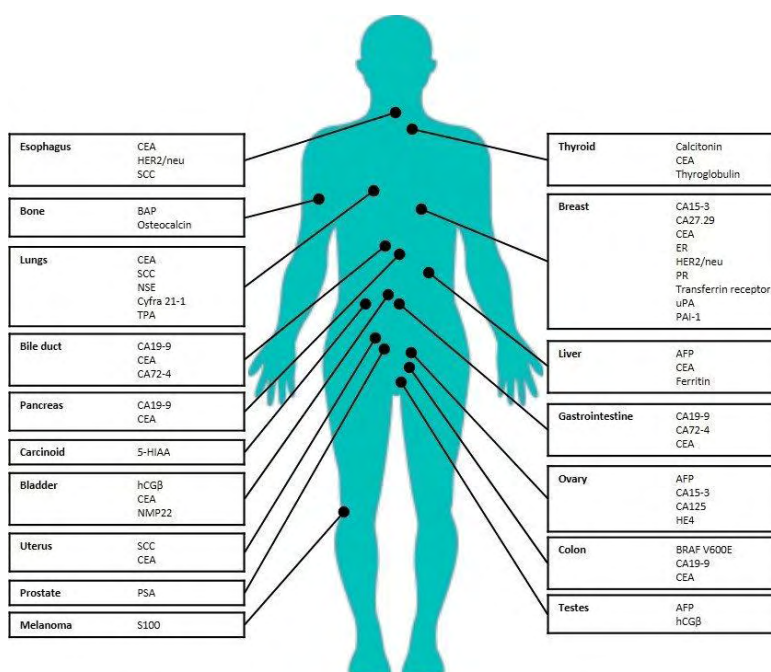
3. *Χοριακή γοαδοτροπίνη, hCG*: Βήτα υποομάς, σιαλογλυκοπρωτεΐνη Μ.Β. 46.000, δομής υποφυσιακών ορμονών. Συντίθεται στην έναρξη της εγκυμοσύνης από τα τροφοβλαστικά κύτταρα και αργότερα από τα κύτταρα της συγκυτιοτροφοβλάστης του πλακούντα. Κλινικά καθορίζει την εγκυμοσύνη και τους χρήστες μαριχουάνας. Διάγνωση καρκίνων των τροφοβλαστικών όγκων σε μη έγκυο (100%), χοριοκαρκινώματα, μήλη κύηση. Φυσιολογικές τιμές > 31 U/ml. Σε μήλη κύηση η τιμή ανέρχεται έως και 1.000.000. Ένα 50% των χοριοκαρκινωμάτων αναπτύσσεται από μήλη κύηση.

4. *Καρκινικό αντιγόνο 15-3 (CA15-3)*: Είναι βλεννώδους τύπου αντιγόνο μεγάλου μοριακού βάρους από τα κύτταρα του καρκίνου του μαστού. Αντιδρά με δυο μονοκλωνικά αντισώματα (115D8 και DF3). Φ.Τ.<31 U/ml. Προσδιορίζει τον καρκίνο του μαστού και τις μεταστάσεις του. Εμφανίζεται και σε νόσους του ήπατος. Παράλληλοι δείκτες ο MCA και ο CA 549.

5. *Υδατανθρακικό αντιγόνο 19-9 (CA19-9)*: Υδατάνθρακας υψηλού μοριακού βάρους, πλούσιος σε βλεννίνη. Από καρκίνωμα του ορθού και του παχέος εντέρου, σε καρκίνο του παγκρέατος κυρίως, και δευτερευόντως του ΓΕΣ. Φ.Τ. <33-60 U/ml. Συγκεντρώσεις άνω του 10.000 πιστοποιούν μεταστάσεις.

6. *Καρκινικό αντιγόνο 125 (CA125)*: Βλεννώδης γλυκοπρωτεΐνη, Μ.Β. 200.000, αναγνωρίζεται με το μονοκλωνικό αντίσωμα OC 125. Συναντάται σε παράγωγα εμβρυϊκού επιθηλίου, ωθηκικού καρκινώματος και σε ιστούς αδενοκαρκινώματος. Φ.Τ. 0-35 U/ml. Πιθανώς, εμφανίζεται σε ενδομητρίωση, κίρρωση, κύηση κ.α. Επίσης η τοποϊσομεράση II, η melan A και η inhibine-alpha εφαρμόζονται σε μερικές περιπτώσεις.

7. *Προστατικό ειδικό αντιγόνο (PSA)*: Γλυκοπρωτεΐνη, Μ.Β. 34.000. Ειδικό για τον προστάτη, αλλά όχι ειδικό για τον καρκίνο του προστάτη. Το ποσόν και οι μεταβολές του (άνω του 75 ng/ml το χρόνο) οδηγούν στην πρώιμη διάγνωση καρκίνων και μεταστάσεών του. Φ.Τ. αναλόγως της ηλικίας <4 ng/ml. Αναστέλλεται από την αντιανδρογόνο θεραπεία. Και οι δύο αυτοί δείκτες αυξάνουν ύστερα από δακτυλική εξέταση του προστάτη, ύστερα από συνουσία κ.τ.λ.





Άλλοι λιγότερο χρησιμοποιούμενοι δείκτες είναι οι εξής

1. Καρκινικό αντιγόνο 72-4 (CA72-4): Δείκτης για καρκίνωμα του στομάχου μη ειδικό.
2. Αντιγόνο εκ καρκινώματος πλακωδών κυττάρων (*Squamous cell carcinoma SCC Antigen*) του τραχήλου, του πνεύμονα, ΩΡΛ.
3. Νευρωνο-ειδική ενολάση (NSE): Νευροβλάστωμα και μικρο-κυτταρικό βρογχικό καρκίνωμα.
4. Βήτα-2-μικροσφαιρίνη (B2-M): Βοηθητικός δείκτης σε κακοήθεις νόσους του λεμφικού. LDH, ομοίως.
5. Καλσπονίνη: Πολυπεπτίδιο από τα παραθυλακίωδη (C) κύτταρα του θυρεοειδούς. Φ.Τ. <50-100pg στο ορό. Προηγείται διέγερση με πενταγαστρίνη για τη διαγνώση του καρκίνου των C κυττάρων.
6. 5-HIAA: καρκινοειδές, λόγω μεταβολισμού της 5-HT.
7. Αντιδιουρητική ορμόνη (ADH): μικροκυτταρικός καρκίνος των βρόγχων, αδενοκαρκίνωμα.
8. Καρκινικό αντιγόνο της κύστης (BTA), NMP, ομοίως.

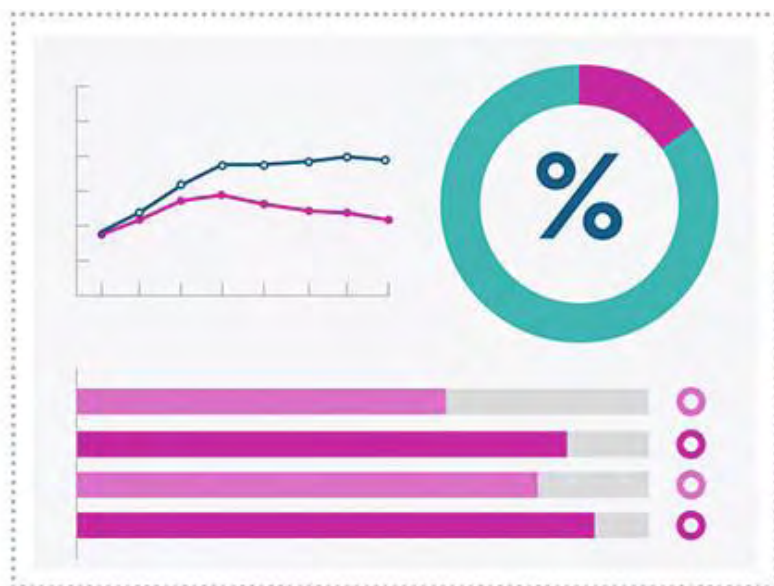
Η διάγνωση των νεοπλασιών επιχειρείται σήμερα και μέσω της ανίχνευσης ογκογονιδίων (ACP, DPC4, NF1, NF2, MTS1, rb, p53. K-ras, N-ras, C, N, L-Myc k.l.p.) ή του προσδιορισμού ανυπαρξίας ογκογονιδίων. Πάντως γενικές αρχές στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών προσδιορισμών πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Και φυσιολογικά στον οργανισμό ανιχνεύονται οι χημικές ουσίες που χαρακτηρίζονται καρκινικοί δείκτες. Είναι όμως σε πυκνότητες μη παθολογικές.

Μερικοί δείκτες είναι ειδικοί για έναν τύπο καρκίνου. Άλλοι εμφανίζονται σε περισσότερους τύπους καρκίνων. Καλά μελετημένοι δείκτες δεν υπάρχουν. Ερευνώνται όμως αρκετοί άλλοι, που δεν πρέπει να αξιολογούνται αν δεν υπάρχουν άλλα στοιχεία. Μετά τη χειρουργική επέμβαση ή την ακτινοθεραπεία πρέπει να παρακολουθείται ο ίδιος καρκινικός δείκτης, εκείνος που προ της θεραπείας είχε βρεθεί αυξημένος. Αυξημένος δείκτης δε σημαίνει πάντα καρκίνο. Και σε φλεγμονή μπορεί να δώσει παθολογικές τιμές, π.χ. PSA. Ύστερα από επιτυχή ειδική θεραπεία, π.χ. κρυοπηξία, ο δείκτης σημειώνει συχνά απότομη αύξηση η οποία οφείλεται σε κυτταρική λύση. Αντιθέτως, αν η θεραπεία δεν δικαιολογεί λύση κυττάρων, π.χ. χειρουργικά, αυτό δικαιολογεί αποτυχία της θεραπευτικής επέμβασης.

## 1.9 Ο καρκίνος σήμερα

Ο καρκίνος, λοιπόν, είναι η δεύτερη αιτία θανάτου στην Αμερική, ακολουθούμενος από τις καρδιακές παθήσεις. Ένας από τους τέσσερις θανάτους που συμβαίνουν στις Ηνωμένες Πολιτείες οφείλεται στον καρκίνο.<sup>2,3,4</sup>

Το 2015, 816.453 νέα περιστατικά καρκίνου καταγράφηκαν και 282.107 γυναίκες απεβίωσαν από τον καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Για κάθε 100.000 γυναίκες, 415 νέα περιστατικά καρκίνου καταγράφονται και 136 γυναίκες καταλήγουν από τη νόσο.



Πιο συγκεκριμένα, στατιστικά για τον γυναικολογικό καρκίνο από την Αμερικάνικη Εταιρεία Καρκίνου εκτιμούν πως το 2018, 110.070 γυναίκες θα διαγνωστούν με ένα τύπο γυναικολογικού καρκίνου και περίπου 32.130 γυναίκες θα πεθάνουν από την ασθένεια.<sup>2,3,4</sup>

	Εκτιμώμενα Νέα Περιστατικά	Εκτιμώμενοι θάνατοι	
Καρκίνος τραχήλου	13,240	4,170	
Καρκίνος Ωοθηκών	22,240	14,070	
Καρκίνος Μήτρας	63,230	11,350	Πηγή: American Cancer Society, Inc.
Καρκίνος κόλπου	5,170	1,330	
Καρκίνος αιδοίου	6,190	1,200	

Διάφοροι παράγοντες προκαλούν γυναικολογικούς καρκίνους. Ιατρικές έρευνες έχουν ανακαλύψει ότι κάποιες ομάδες γονιδίων, τα ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια, προκαλούν την ανάπτυξη του καρκίνου. Η δυσλειτουργία αυτών των γονιδίων μπορεί να προκληθεί μέσω διαφόρων παραγόντων, όπως κάπνισμα, γήρανση, περιβαλλοντικοί παράγοντες ή να κληρονομηθούν. Σχεδόν όλοι οι καρκίνοι του τραχήλου της μήτρας καθώς και κάποιοι του κόλπου και του αιδοίου οφείλονται στον ιό HPV, Human Papilloma Virus.

Μέθοδοι πληθυσμιακού ελέγχου και τακτική αυτοεξέταση μπορούν να ανιχνεύσουν συγκεκριμένους τύπους γυναικολογικών καρκίνων σε πρώιμα στάδια, όταν, ακόμη, η θεραπεία πιθανόν να είναι επιτυχής και η νόσος ιάσιμη. Διατροφή, άσκηση και τρόπος ζωής διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου. Επιπροσθέτως, η γνώση του οικογενειακού ιστορικού μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα πρόληψης ή πρώιμης διάγνωσης, μέσω ανίχνευσης κληρονομικών γονιδίων που κάνουν τις γυναίκες πιο ευπαθείς στη νόσο.<sup>2</sup>

Κάθε γυναίκα είναι σε κίνδυνο να αναπτύξει ένα τύπο γυναικολογικού καρκίνου. Εκτιμάται ότι θα διαγνωστούν 110.070 νέα περιστατικά γυναικολογικών καρκίνων στην Αμερική και περίπου 32.120 θάνατοι από τη νόσο κατά τη διάρκεια του 2018 (American Cancer Society).<sup>1,3-4</sup>

## 2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ <sup>5</sup>

Τα γυναικεία γεννητικά όργανα ανάλογα με τη θέση τους διακρίνονται σε εξωτερικά και εσωτερικά γεννητικά όργανα. Όριο μεταξύ αυτών είναι ο παρθενικός υμένας.



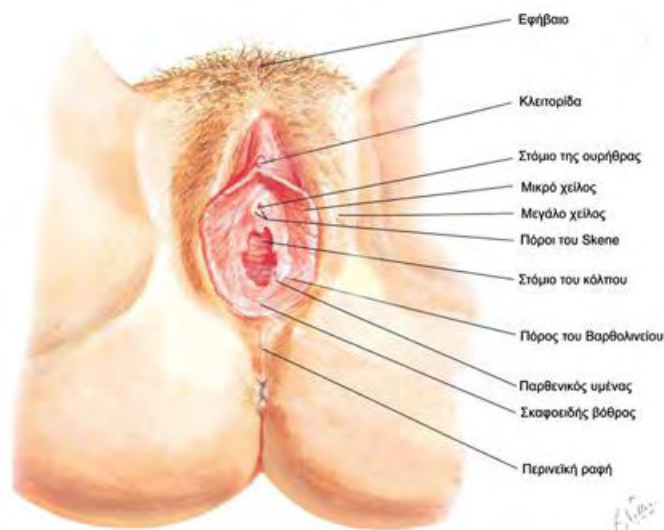
### 2.1 Έξω γεννητικά όργανα

Το σύνολο των έξω γεννητικών οργάνων συνιστούν το αιδοίο και βρίσκονται μπροστά και κάτω από την ηβική σύμφυση και επιπολής του ουρογεννητικού διαφράγματος και της περιτονίας του.

Το αιδοίο μοιάζει με σφηνοειδές έπαρμα, έχει μήκος 7εκ. περίπου και σχηματίζεται μεταξύ των ριζών των μηρών, έτσι ώστε όταν η γυναίκα βρίσκεται σε όρθια θέση να μην είναι ορατό, εκτός από το εφήβαιο, το οποίο προέχει μπροστά από την ηβική σύμφυση. Το αιδοίο στο μέσο του φέρει επιμήκη σχισμή, την αιδοϊκή, η οποία οδηγεί στον πρόδομο του κολεού. Δεξιά και αριστερά του προδόμου και εξωτερικά αυτού, βρίσκονται οι δύο βολβοί, οι περιουρηθρικοί ή αδένες του Skene, οι βαρθολίνειοι αδένες, τα μεγάλα χείλη, τα οποία οδηγούν στο εφήβαιο ή όρος της Αφροδίτης, ενώ στην εσωτερική πλευρά συναντούμε τα μικρά χείλη, το πρόσθιο άκρο των οποίων συνδέεται με την κλειτορίδα. Στον πυθμένα του προδόμου βρίσκονται τα έξω στόμια του κόλπου και της ουρήθρας.

Συνοπτικά, τα έξω γεννητικά όργανα έχουν ως εξής:

- Εφήβαιο
- Μεγάλα χείλη
- Μικρά χείλη
- Πρόδομος του κόλπου ή κολεού
- Παρθενικός υμένας ή στόμιο του κολεού
- Κλειτορίδα



## 2.2 Έσω γεννητικά όργανα

Τα έσω γυναικεία γεννητικά όργανα βρίσκονται μέσα στην ελάχισσυνα πύελο μεταξύ ουροδόχου κύστης και εντέρου και πάνω από το ουρογεννητικό τρίγωνο. Τα όργανα αυτά αποτελούνται από τον κόλπο ή κολεό, τη μήτρα, τις σάλπιγγες ή ωαγωγούς και τις ωοθήκες.



- Κόλπος ή κολεός

Ο κόλπος είναι ένας ινώδης και ελαστικός μυϊκός σωλήνας, με καμπύλη φορά της οποίας το κοίλο στρέφεται προς τα εμπρός, μήκους 7.5-9 εκ. και πλάτους 4 εκ. περίπου και με

ικανότητες διάτασης. Εκτείνεται ανάμεσα στον παρθενικό υμένα και τη μήτρα. Το σχήμα του κόλπου είναι κυλινδρικό. Έχει, επίσης, τέσσερα τοιχώματα: το πρόσθιο, το οπίσθιο και τα δυο πλάγια, το αριστερό και το δεξιό. Το πάνω άκρο του κόλπου περιβάλλει τον τράχηλο της μήτρας έτσι ώστε η κάτω μοίρα του τράχηλου να προβάλλει μέσα στον κόλπο. Το πρόσθιο τοίχωμα του κόλπου συνδέεται χαλαρά με την ουροδόχο κύστη προς τα πάνω και στερεότερα με την ουρήθρα προς τα κάτω. Από τα πλάγια ο κόλπος στηρίζεται με τους εγκάρσιους συνδέσμους. Η κάτω μοίρα του κόλπου στηρίζεται με τον ανεκκτήρα μυ του πρωκτού και με τους εξωτερικούς μυς του περινέου.

- Μήτρα ή υστέρα

Η μήτρα ή υστέρα είναι ένα κοίλο, μυώδες όργανο με σχήμα ανεστραμμένου αχλαδιού και μέγεθος μήκους 7.5 εκ., πλάτους 5 εκ., πάχους 2.5 εκ. περίπου και βάρους 50-70γρ. Παρατηρείται μια ποικιλία των μεγεθών αυτών από την παιδική ηλικία προς την ηλικιωμένη γυναίκα και από την άτοκο στην πολύτοκο, αλλά εκεί που τροποποιούνται θεαματικά είναι κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, όπου η μήτρα φιλοξενεί το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Σκοπός του οργάνου αυτού είναι η υποδοχή, εμφύτευση και ανάπτυξη του γονιμοποιημένου ωαρίου. Για το λόγο αυτό, η μήτρα χαρακτηρίζεται από πλούσια αιμάτωση και ανθεκτικά μυϊκά τοιχώματα.

Διακρίνεται σε δύο κύριες επιφάνειες, τη σπλαγχνική (κάτω μέρος) που επικάθεται επί της ουροδόχου κύστης και την εντερική (άνω μέρος) που εφάπτεται με το σιγμοειδές κόλον. Διαχωρίζεται ανατομικά σε τρία μέρη τον πυθμένα, το σώμα και τον τράχηλο.

- ✓ Πυθμένας

Αποτελεί το τμήμα που βρίσκεται μακρύτερα από τον κόλπο και το έντερο και πιο κοντά στην ηβική σύμφυση. Στις άτοκες, ο πυθμένας της μήτρας βρίσκεται λίγο πιο πάνω από το επίπεδο της ηβικής σύμφυσης ενώ στις πολύτοκες είναι σε ψηλότερο επίπεδο. Το σημείο όπου ο πυθμένας διαδέχεται το σώμα ονομάζεται μεσοσαλπινγική γραμμή και ενώνει νοητά τις δύο σάλπιγγες.

- ✓ Σώμα

Είναι μία κοιλότητα που αποτελεί το κεντρικό μέρος του οργάνου και εκτείνεται από τη μεσοσαλπινγική γραμμή έως το κατώτερο μέρος της που ονομάζεται ισθμός (λόγω της δημιουργίας μια ελαφράς περισφίξης τοι τοιχώματος). Έχει σχήμα τριγωνικό με κορυφή τον ισθμό και βάση, που καθώς φέρεται προς τον πυθμένα, σχηματίζει δύο χωνοειδείς προσεκβολές (τα κέρατα της ενδομήτριας κοιλότητας), στις οποίες καταλήγουν τα έσω στόμια των σαλπίγγων.

- ✓ Τράχηλος

Είναι το κατώτερο τμήμα της μήτρας, μέρος του οποίου προβάλλει στον κολεό. Έχει μήκος 2,5 εκ. περίπου και στην ώριμη γυναίκα αποτελεί το 1/3 του συνολικού μήκους του οργάνου. Έχει κυλινδρικό σχήμα και διακρίνεται σε δύο μοίρες, την υπερκολλεική και την ενδοκολλεική.

Η υπερκολλεική μοίρα επικοινωνεί με το σώμα διά του έσω στομίου της μήτρας. Αποτελείται από μια πρόσθια επιφάνεια, η οποία βρίσκεται ακριβώς πάνω από τον πυθμένα της ουροδόχου κύστης και μια οπίσθια, επενδυόμενη από το περιτόναιο του



ευθυμητρικού κολπώματος. Στα πλάγια της υπερκοιλικής μοίρας συναντάμε τα παραμήτρια, καλυπτόμενα από τον πλατύ σύνδεσμο της μήτρας και σε απόσταση 2 εκ. περίπου, το χιασμό της μητριαίας αρτηρίας με τους ουρητήρες.

Η ενδοκοιλική μοίρα επικοινωνεί με τον κόλπο διά του έξω στομίου του τραχήλου (στρογγυλό στις άτοκες και σχισμοειδές στις πολύτοκες). Αποτελείται από ένα πρόσθιο βραχύ χείλος, ένα οπίσθιο επίμηκες χείλος και δύο, μεσαίου βάθους, πλάγια χείλη.

- Σάλπιγγες ή Ωαγωγοί

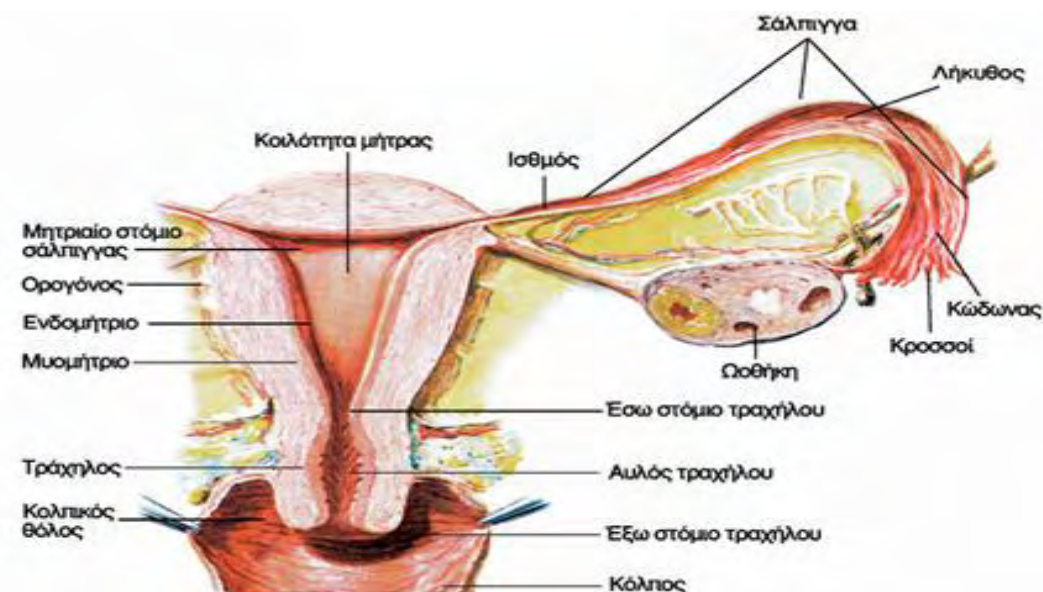
Οι σάλπιγγες μαζί με τις ωothήκες αποτελούν τα εξαρτήματα της μήτρας. Αποτελούν δύο λεπτούς μυικούς σωλήνες, εκατέρωθεν της μήτρας, μήκους 10-12 εκ. Σκοπός τους είναι η παραλαβή από τις ωothήκες του ωοκυττάρου και η μεταφορά του στη μητρική κοιλότητα, γονιμοποιημένου ή μη.

- Ωοthήκες ή γονάδες

Οι ωοthήκες είναι δύο, έχουν σχήμα αμυγδαλοειδές και στην ώριμη γυναίκα το μήκος τους φτάνει τα 2-5 εκ., το πλάτος τα 1,5-3 εκ., το πάχος τα 0,5-1,5εκ. και το βάρος τους τα 5-10γραμ. Ο όγκος τους στην ενήλικη φτάνει κατά μέσο όρο τα 9,4 κ.εκ., ενώ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τα 11,1 κ.εκ. Οι ωοthήκες αποτελούν τους γεννητήσιους αδένες της γυναίκας και σκοπός τους είναι η φιλοξενία και ωρίμανση των αρχέγονων ωοκυττάρων. Η επιφάνειά τους κατά τη γέννηση και την ήβη είναι λεία, ενώ αργότερα στιγματίζεται από οζίδια και ουλές ως συνέπεια των ωοθυλακιωρρηξιών. Με την εμμηνόπαυση επέρχεται η συρρίκνωση του αδένα.

Στην ωοthήκη διακρίνουμε δύο πόλους:

- 2.1 Τον άνω πόλο ή σαλπιγγικό: είναι ο πόλος στον οποίο προσφύεται ο ωοθηκικός κροσσός της σάλπιγγας και το τμήμα που ανευρίσκονται τα ωοθηκικά νεύρα και αγγεία
- 2.2 Τον κάτω πόλο ή μητρικό: που συνδέεται με το κέρας της μήτρας διά του ιδίου συνδέσμου της ωοthήκης.



### 3. ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ

#### 3.1 Καρκίνος Αιδοίου

##### 3.1.1 Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του αιδοίου είναι σπάνιος, αντιστοιχεί περίπου στο 3-4% των καρκίνων του γεννητικού συστήματος στις γυναίκες.<sup>6</sup>

Διεθνώς, περίπου 27.000 γυναίκες διαγιγνώσκονται ετησίως με καρκίνο του αιδοίου.<sup>7</sup> Στην Ευρώπη, γυναίκες από ανατολικές και βόρειες χώρες βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου, από τις γυναίκες δυτικών και νότιων χωρών που εμφανίζουν χαμηλότερο κίνδυνο.

Περίπου 440 γυναίκες στο Ηνωμένο Βασίλειο, καταλήγουν κάθε χρόνο, σχεδόν, δηλαδή, μία γυναίκα την ημέρα (2014-2016). Κατέχει την 20<sup>η</sup> θέση πιο κοινών αιτιών θανάτων, με 460 θύματα το 2016, λιγότερο από 1% όλων των θανάτων των γυναικών που οφείλονται σε καρκίνο. Προφανώς, στην Αγγλία η θνητότητα του καρκίνου του αιδοίου είναι αυξημένη για γυναίκες άνω των 90 ετών.

Πάνω από τις μισές γυναίκες με καρκίνο αιδοίου, σε ποσοστό 53%, επιβίωσαν για 10 έτη ή περισσότερα. Σχεδόν τα δύο τρίτα (64%) επέζησαν για 5 έτη και περισσότερες από 8 στις 10 γυναίκες, 82%, με πρώιμο καρκίνο αιδοίου επέζησαν ένα έτος μετά τη διάγνωση (2009-2013).<sup>8</sup> Παρόλ' αυτά τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης σε προχωρημένη νόσο, είναι χαμηλά.<sup>9</sup> Περισσότερες από 8 στις 10 διαγνωσμένες γυναίκες ηλικίας 15-49 επέζησαν για ≥ 5 έτη σε αντίθεση με 6 στις 10 γυναίκες ηλικίας 70-89 ετών.<sup>8</sup>

Γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο αιδοίου, όμως, τα ποσοστά αυξάνονται και σε νεότερες γυναίκες, πιθανόν, λόγω της αύξησης ποσοστών λοίμωξης από HPV και καπνίσματος.<sup>10</sup>

##### 3.1.2 Ιστοπαθολογικοί τύποι

Στο 80% των περιπτώσεων πρόκειται για καρκίνο που προέρχεται από το πλακώδες επιθήλιο (επιδερμοειδές) και πολλοί τύποι, ιδίως σε νεότερες γυναίκες, σχετίζονται με τον HPV ιό. Το κακήθες μελάνωμα αποτελεί το δεύτερο πιο συχνό τύπο καρκίνου, όμως, αρκετές έρευνες αναφέρουν τον βασικοκυτταρικό καρκίνωμα να κατέχει τη δεύτερη θέση.

<sup>11</sup> Οι ιστοπαθολογικοί τύποι έχουν ως εξής:

- Καρκίνωμα εκ πλακώδους επιθηλίου (squamous cell carcinoma)
- Μελάνωμα
- Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα
- Νόσος Paget
- Μη προσδιοριζόμενο αδενοκαρκίνωμα, (adenocarcinoma not otherwise specified, NOS)
- Ακροχορδονώδες καρκίνωμα (verrucous carcinoma)
- Αδενοκαρκίνωμα προερχόμενο από τους βαρθολινείους αδένες

### 3.1.3 Ιστοπαθολογική διαβάθμιση (Grade)

- .1 Gx : αδύνατη η εκτίμηση διαβάθμισης
- .2 G1: καλώς διαφοροποιημένος όγκος
- .3 G2: μέτρια διαφοροποιημένος όγκος
- .4 G3: κακώς διαφοροποιημένος όγκος

Αφορά, κυρίως, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με τη συχνότητα εμφάνισης να αυξάνει όσο αυξάνει η ηλικία. Παρόλο που η εξωτερική θέση του αιδοίου προδιαθέτει σε έγκαιρη ανίχνευση του της νόσου, δυστυχώς, ο καρκίνος του αιδοίου διαγιγνώσκεται συχνότερα σε προχωρημένο στάδιο.

Τα περισσότερα καρκινώματα εμφανίζονται στα μεγάλα χείλη του αιδοίου, όμως, τα μικρά χείλη, η κλειτορίδα και το περίνεο μπορούν να αποτελέσουν, επίσης, πρωταρχικές εστίες.

Η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN), πρωταρχική βλάβη σε κάποιες περιπτώσεις, τείνει να εμφανίζεται σε γυναίκες μικρότερης ηλικίας και ίσως είναι συνδεδεμένη με παρόμοιες βλάβες του κόλπου και του τραχήλου της μήτρας. Υπάρχουν δύο τύποι VIN αλλοιώσεων: <sup>12</sup>

- VIN 1 (αναφέρεται και ως warty, basaloid, bowenoid ή μικτός): είναι ο πιο συχνός και ανευρίσκεται συνήθως σε νεότερες γυναίκες (30-40 ετών) συνδέεται με HPV λοίμωξη, ανοσοκαταστολή ή άλλη νεοπλασία του γεννητικού συστήματος. Εξελίσσεται σε διηθητικό καρκίνο στο 6,5% των ασθενών
- VIN 2 ή d-VIN, 2-10% : διαφοροποιημένος τύπος, πιο συχνός στις μεγαλύτερες γυναίκες (60-70 ετών). Εξελίσσεται σε διηθητικό καρκίνο στο 9% των ασθενών χωρίς θεραπεία. Μπορεί να συνοδεύεται από σκληρυντικό ή χρόνιο απλό λειχήνα αλλά γενικά όχι με HPV λοίμωξη.

Η συχνότητα του VIN συνήθους τύπου και του καρκίνου του αιδοίου σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει μειωθεί σημαντικά λόγω του εμβολιασμού κατά του HPV ιού.

### 3.1.4 Αιτιολογία

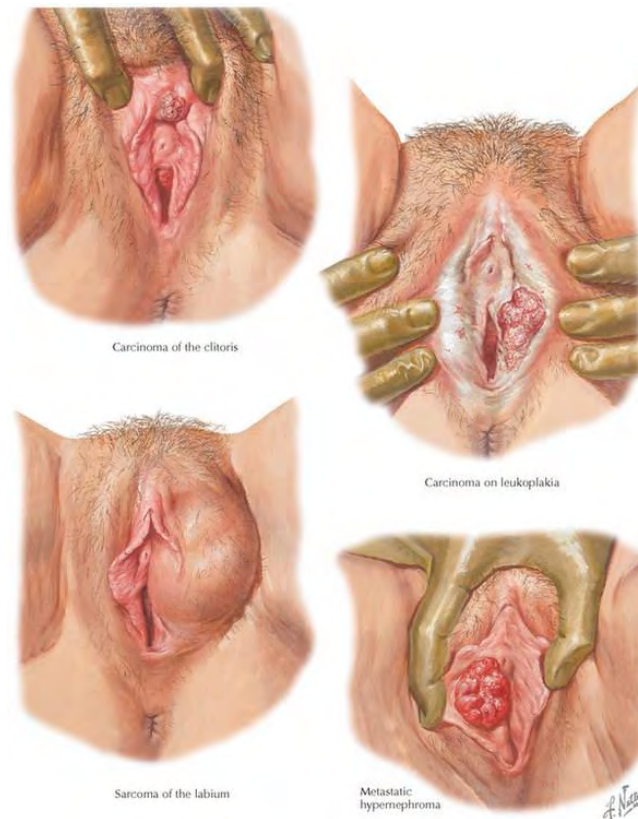
Τα αίτια του καρκίνου του αιδοίου είναι άγνωστα. Εκτός από ορμονικούς παράγοντες, η περιοχή δέχεται την επίδραση ποικίλων παραγόντων. Σε ποσοστό περίπου 25% των περιπτώσεων, ο καρκίνος του αιδοίου συνυπάρχει με σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση και παχυσαρκία χωρίς, ωστόσο, να έχει βρεθεί σαφής συσχέτιση. Κάπνισμα, χρόνιες μη ειδικές φλεγμονές, σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις καθώς και η επαφή με ιούς όπως HIV, HPV (16, 18, 31,33) και HSV φαίνεται να παίζουν ρόλο στην εμφάνισή του. <sup>13,14</sup>

### 3.1.5 Συμπτωματολογία

Ασυμπτωματικές είναι οι γυναίκες σε ποσοστό περίπου 20%. Το κύριο και πρωταρχικό σύμπτωμα είναι ο χρόνιος κνησμός που δεν ανταποκρίνεται ή επιστρέφει μετά το τέλος της συνήθους θεραπείας. Στις μισές περιπτώσεις, δυνατό να υπάρχουν περισσότερα από ένα



συμπτώματα όπως είναι άλγος, αίσθημα καύσου ακόμη και κατά την ούρηση, αιματηρές εκκρίσεις λόγω εξελκώσεων, κολπική αιμόρροια ή δυσπαρεύνια, οίδημα.<sup>13,14</sup>



### 3.1.6 Μέθοδος Πληθυσμιακού Ελέγχου (screening)

Δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη μέθοδος ανίχνευσης του καρκίνου αιδοίου. Ωστόσο, προτείνεται στις ασθενείς με ιστορικό καρκίνου τραχήλου της μήτρας ή κόλπου να προβαίνουν σε επισκόπηση του αιδοίου είτε με είτε χωρίς κολποσκοπική εξέταση. Ακόμη, γυναίκες με σκληρυντικό λειχήνα ή ιστορικό ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας, VIN, θα πρέπει να έχουν τακτική παρακολούθηση από τον ιατρό τους και να διδαχθούν την αυτοεξέταση με τη βοήθεια ενός καθρέπτη.<sup>14</sup>

### 3.1.7 Διάγνωση

Μόνον τα συμπτώματα δε θέτουν πάντα τη διάγνωση εκτός εάν υπάρχει εμφανής βλάβη, αφού σε μερικές περιπτώσεις η βλάβη είναι πολύ μικρή και διαφεύγει της προσοχής. Σε σαφή μακροσκοπική εικόνα, η διάγνωση τίθεται μετά από βιοψία και ιστολογική εξέταση του δείγματος. Σε μη εμφανείς βλάβες, η αιδοιοσκόπηση με κολποσκόπιο μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση. Η ύπαρξη λευκωπών περιοχών με διάστιξη, μωσαϊκό, άτυπα αγγεία και εξελκώσεις μετά τη χρήση οξικού οξέος μπορεί να σημαίνει την ύπαρξη δυστροφίας, VIN ή HPV αλλοιώσεων. Το ιώδιο βοηθά μόνο στις μη κερατινοποιηθείσες περιοχές των μικρών χειλέων και του προδόμου του κόλπου, στις οποίες οι παθολογικές

περιοχές δε χρωματίζονται. Οι ύποπτες περιοχές υποβάλλονται σε βιοψία και ιστοπαθολογική εξέταση.<sup>13</sup>

Γυναίκες που εμφανίζουν επιμένοντα κνησμό, μετά την ηλικία των 40 ετών, που δεν αποδίδεται σε άλλα κοινά αίτια πρέπει να υποβάλλονται απαραίτητως σε αιδοιοσκόπηση και βιοψία. Βιοψία θα πρέπει να λαμβάνεται σε όλες τις βλάβες του αιδοίου με τη μορφή οζιδίων, εξελκώσεων ή με αλλαγές στη χροιά του δέρματος, ακόμη κι αν η ασθενής δεν παρουσιάζει κανένα σύμπτωμα.<sup>13</sup>

Η βιοψία εκτομής θα πρέπει να αποφεύγεται ως μέσο αρχικής διάγνωσης γιατί μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στη μετέπειτα αντιμετώπιση της νόσου. Σε ασθενείς με πολλαπλές αιδοϊκές βλάβες, θα πρέπει να ληφθεί βιοψία από όλα τα σημεία των βλαβών και λεπτομερής χαρτογράφησης τους.<sup>14</sup>

Κυστεοσκόπηση και ορθοσκόπηση απαιτούνται για ανίχνευση βλαβών επεκτεινόμενων από το αιδοίο. Τέλος, οι γυναίκες οφείλουν να υποβληθούν σε υπολογιστική τομογραφία για την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της FIGO (Federation International of Gynecology and Obstetrics), για να θεωρηθεί ότι πρόκειται για πρωτοπαθή καρκίνο του αιδοίου και όχι δευτεροπαθή, θα πρέπει η αρχική βλάβη να βρίσκεται στο αιδοίο ανεξάρτητα αν επεκτείνεται στον κόλπο ή όχι. Επίσης, το κακόηθες μελάνωμα θα πρέπει να αναφέρεται χωριστά και να σταδιοποιείται σύμφωνα με το σύστημα των δερματικών μελανωμάτων.

Όλες οι ασθενείς με καρκίνο του αιδοίου θα πρέπει να παραπέμπονται σε Γυναικολογικό-Ογκολογικό κέντρο και να λαμβάνουν θεραπεία από επιστημονική ομάδα γυναικολόγων-ογκολόγων.<sup>14</sup>

### 3.1.8 Σταδιοποίηση του καρκίνου του αιδοίου

Ο καρκίνος του αιδοίου θα πρέπει να σταδιοποιείται σύμφωνα με την ταξινόμηση Figo και/ή TNM.

**Table 1** Staging vulvar cancer (TNM and International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)

Primary tumor (T)			
TNM categories	FIGO stages	Definition	Surgery
TX		Primary tumor cannot be assessed	
T0		No evidence of primary tumor	
Tis		Carcinoma in situ	
T1a	IA	Lesions 2 cm or less in size, confined to the vulva or perineum and with stromal invasion 1.0 mm or less	WLE, no LNE
T1b	IB	Lesions more than 2 cm size or any size with stromal invasion more than 1.0 mm, confined to the vulva or perineum	WLE, LNE ipsilateral
T2	II	Tumor of any size with extension to adjacent perineal structures (lower/distal 1/3 urethra, lower/distal 1/3 vagina, anal involvement)	Modified radical vulvectomy (hemivulvectomy, anterior or posterior vulvectomy), LNE bilateral
T3	IVA	Tumor of any size with extension to any of the following: upper/proximal 2/3 urethra, upper/proximal 2/3 vagina, bladder mucosa, rectal mucosa or fixed to pelvic bone	Neoadjuvant chemoradiation and selected surgery, no LNE
Regional lymph nodes (N)			
NX		Regional lymph nodes cannot be assessed	
N0		No regional lymph node metastasis	
N1		One or two regional lymph nodes with the following features	
N1a	IIIA	One or two node metastases, each 5 mm or less	
N1b	IIIA	One lymph node metastasis 5 mm or greater	
N2	IIIB	Regional lymph node metastasis with the following features	
N2a	IIIB	Three or more lymph node metastases each less than 5 mm	
N2b	IIIB	Two or more lymph node metastases 5 mm or greater	
N2c	IIIC	Lymph node metastasis with extracapsular spread	
N3	IVA	Fixed or ulcerated regional lymph node metastasis	
Distant metastasis (M)			
M0		No distant metastasis	
M1	IVB	Distant metastasis (including pelvic lymph node metastasis)	

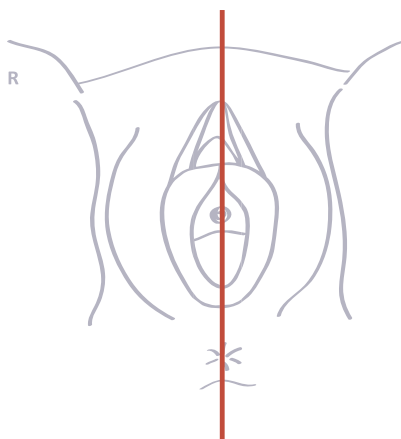
Abbreviations: WLE, wide local excision; LNE, lymphonectomy; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

### 3.1.9 Θεραπευτική προσέγγιση

Η θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του αιδοίου είναι χειρουργική. Στη συνέχεια, παρατίθενται οι κατευθυντήριες οδηγίες όπως προκύπτουν από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Γυναικολογικής Ογκολογίας (European Society of Gynecological Oncology, ESGO) αναθεωρημένες το 2017.<sup>14</sup>

#### Προεγχειρητική διερεύνηση

Η προεγχειρητική προετοιμασία θα πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερή καταγραφή της κλινικής εξέτασης (μέγεθος της βλάβης, απόσταση από τη κλειτορίδα, των πρωκτό τον κόλπο, την ουρήθρα και την πιθανή ψηλάφηση λεμφαδένων. Προτείνεται η λήψη φωτογραφίας ή ο σχεδιασμός της βλάβης.



Είναι απαραίτητη η εκτίμηση του τραχήλου/κόλπου/πρωκτού.

Πριν τη βιοψία του φρουρού λεμφαδένα απαιτείται κλινική εκτίμηση και απεικόνιση της βουβωνικής περιοχής( είτε με υπέρηχο, PET ή CT , MRI) ώστε να αναγνωριστούν πιθανές λεμφαδενικές μεταστάσεις. Σε περίπτωση υπόπτων λεμφαδένων που παρατηρούνται είτε στην ψηλάφηση είτε στην απεικόνιση θα πρέπει να διενεργείται παρακέντηση με λεπτή βελόνη (FNA) ή να λαμβάνεται βιοψία με κάμπτουςα βελόνα σε περίπτωση που το αποτέλεσμα μπορεί να αλλάξει την επιλογή θεραπείας. Περαιτέρω σταδιοποίηση με CT θώρακος, κοιλιάς και πυέλου συνιστάται όταν υπάρχει η κλινική υποψία ή είναι αποδεδειγμένη η μεταστατική (λεμφαδενική) νόσος ή καρκίνος προχωρημένου σταδίου. Η παθολογοανατομική αναφορά θα πρέπει να περιλαμβάνει τον ιστολογικό τύπο και το βάθος διήθησης.

#### Χειρουργική αντιμετώπιση

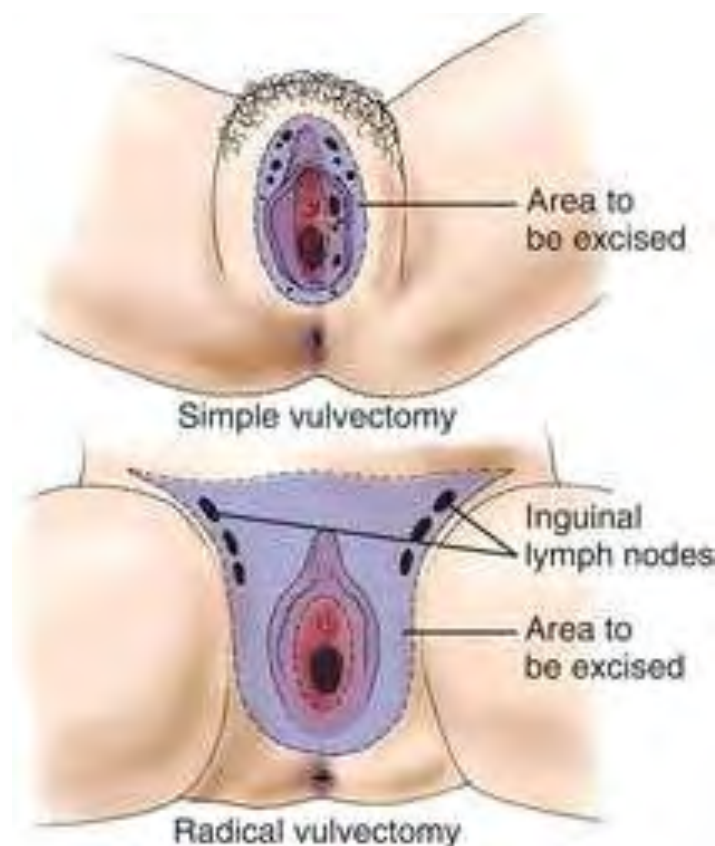
- Θεραπεία βουβωνικής χώρας

Συστήνεται η ριζική τοπική εκτομή. Περαιτέρω επιφανειακή εκτομή είναι δυνατό να χρειαστεί σε διαφοροποιημένη αιδοϊκή νεοπλασία (VIN 2 ή d-VIN) σε συνδυασμό με τη ριζική τοπική εκτομή του διηθητικού καρκίνου. Σε πολυεστιακή διηθητική νόσο συστήνεται η ριζική εκτομή κάθε βλάβης χωριστά. Αιδοιεκτομή μπορεί να χρειαστεί σε περιπτώσεις πολυεστιακής διήθησης επί εδάφους εκτεταμένης αιδοϊκής δερμάτωσης. Ο σκοπός της

εκτομής είναι η επίτευξη χειρουργικών ορίων χωρίς καρκίνο. Συστήνονται χειρουργικά όρια εκτομής τουλάχιστον 1cm. Αποδεκτά γίνονται και μικρότερα όρια εκτομής σε περιπτώσεις που ο όγκος βρίσκεται κοντά σε δομές όπως η κλειτορίδα, η ουρήθρα ή ο πρωκτός εξασφαλίζοντας έτσι τη λειτουργικότητά τους. Επανάληψη του χειρουργείου αποτελεί τη θεραπεία εκλογής όταν η διηθητική βλάβη φαίνεται να διηθεί στο παθολογοανατομικό παρασκεύασμα όλο το πάχος του. Τέλος, ριζική λεμφαδενεκτομή ή μεμονωμένη αφαίρεση των λεμφαδένων ως τη βέλτιστη αντιμετώπιση για διογκωμένους, αποδεδειγμένα μεταστατικούς λεμφαδένες της βουβωνικής περιοχής, δεν έχει ακόμη καθοριστεί.

- Τοπική θεραπεία

Βουβωνικός λεμφαδενικός καθαρισμός θα πρέπει να διενεργείται σε όγκους >pT1a. Σε μονοεστιακούς όγκους < 4 cm χωρίς ύποπτους βουβωνικούς λεμφαδένες στην κλινική εξέταση και στην απεικόνιση, συστήνεται η επέμβαση στο λεμφαδένα φρουρό. Για όγκους  $\geq 4$  cm ή και σε περιπτώσεις πολυεστιακού διηθητικού καρκίνου συστήνεται η λεμφαδενεκτομή της μηροβουβωνικής περιοχής. Στην περίπτωση που ο όγκος απέχει >1 cm από τη μέση γραμμή συστήνεται λεμφαδενικός καθαρισμός της μηροβουβωνικής σύστοιχης περιοχής αναφορικά με τη βλάβη. Στην περίπτωση που η παθολογοανατομική έκθεση αναφέρει μετάσταση στους σύστοιχους λεμφαδένες, μπορεί να πραγματοποιηθεί λεμφαδενεκτομή και στην ετέρα μηροβουβωνική περιοχή. Όταν η λεμφαδενεκτομή ενδείκνυται, προτείνεται η αφαίρεση τόσο των επιπολής όσο και των εν τω βάθει λεμφαδένων. Επίσης, συστήνεται η διατήρηση της σαφηνούς φλέβας. Όταν διαπιστώνονται πυελικοί λεμφαδένες >2 cm, η εκτομή τους πρέπει να εξετάζεται.



- Επέμβαση λεμφαδένα φρουρού

Συστήνεται στις ασθενείς με μονεστιακούς καρκίνους < 4 cm με απουσία ύποπτων βουβωνικών λεμφαδένων. Η χρήση ραδιενεργού ανιχνευτή είναι απαραίτητη ενώ η χρήση blue de methylene είναι προαιρετική. Προτείνεται η πραγματοποίηση σπινθηρογραφήματος ώστε να ενισχυθεί η προεγχειρητική εντόπιση ,αναγνώριση και αρίθμηση των φρουρών λεμφαδένων. Η διεγχειρητική εκτίμηση του φρουρού λεμφαδένα και αποστολή του προς ταχεία βιοψία μπορεί πραγματοποιηθεί ώστε να αποφευχθεί μια δεύτερη επέμβαση. Όταν ο φρουρός λεμφαδένας δεν βρεθεί (αποτυχία μεθόδου), συστήνεται μηροβουβωνική λεμφαδεκτομή. Σε περίπτωση μεταστατικής νόσου στον φρουρό λεμφαδένα (ανεξαρτήτου μεγέθους) συστήνεται σύστοιχη μηροβουβωνική λεμφαδεκτομή. Σε όγκους που καταλαμβάνουν τη μέση γραμμή η αμφοτερόπλευρη αναγνώριση των φρουρών λεμφαδένων είναι απαραίτητη. Σε περίπτωση εντοπισμού του φρουρού λεμφαδένα σε μία μόνο βουβωνική χώρα θα πρέπει να διενεργείται λεμφαδεκτομή της μηροβουβωνικής στην αντίθετη βουβωνική χώρα. Παθολογοανατομική εκτίμηση των φρουρών λεμφαδένων θα πρέπει να περιλαμβάνει τομές μικρότερες των 200μm. Εάν οι χρώσεις αιματοξυλίνης ηωσίνης βγουν αρνητικές ,θα πρέπει να πραγματοποιείται ανοσοιστοχημικός έλεγχος.

#### Ακτινοθεραπεία

Η επικουρική ακτινοθεραπεία θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο, ιδανικά μέσα σε 6 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Σε περίπτωση που η παθολογοανατομική έκθεση δεν αναγράφεται σε υγιή όρια εκτομής και η επανάληψη του χειρουργείου είναι αδύνατη, θα πρέπει να διενεργείται μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία της βουβωνικής χώρας συστήνεται σε περιπτώσεις παρουσίας >1 διηθημένων λεμφαδένων και/ή παρουσία extracapsular lymph node. Η επικουρική ακτινοθεραπεία για μεταστατικούς βουβωνικούς όζους θα πρέπει να περιλαμβάνει ολόκληρη τη σύστοιχη βουβωνική περιοχή, και στη περίπτωση μη ύποπτων πυελικών λεμφαδένων στην απεικόνιση να φτάνει μέχρι το διχασμό της κοινής λαγονίου. Με βάση τα στοιχεία που έχουμε από άλλους καρκίνους εκ επιθηλιακών κυττάρων, όπως καρκίνου τραχήλου μήτρας ,κεφαλής και τραχήλου και πρωκτού, η προσθήκη χημειοθεραπείας μπορεί να βοηθήσει.

#### Χημειο – Ακτινοθεραπεία

Η χημειο-ακτινοθεραπεία (με αυξανόμενες δόσεις ακτινοβολίας) είναι η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με μη χειρουργήσιμο καρκίνο. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου, η νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία θα πρέπει να εξετάζεται ώστε να αποφευχθεί ένα εκτεταμένο χειρουργείο. Αυτό που συστήνεται είναι η ραδιοευαίσθητη χημειοθεραπεία με σισπλατίνη εβδομαδιαίως.

#### 3.1.10 Follow up

Το βέλτιστο follow-up σχετικά με τον καρκίνο του αιδοίου δεν έχει καθοριστεί. Μετά την πρωταρχική χειρουργική θεραπεία προτείνεται το ακόλουθο follow-up:

- Πρώτο ραντεβού, 6-8 εβδομάδες μετεγχειρητικά. Τα πρώτα 2 χρόνια, κάθε 3-4 μήνες .
- Τρίτος και τέταρτος χρόνος: 2 φορές ετησίως.

Στη συνέχεια επανέλεγχος σε πιο αραιά διαστήματα (long-term follow-up), ειδικά σε περιπτώσεις με προδιάθεση για νόσο του αιδοίου. Το Follow-up μετά τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να περιλαμβάνει κλινική εξέταση του αιδοίου και των βουβωνικών περιοχών.

Μετά τη (χήμειο-) ακτινοθεραπεία το ακόλουθο follow-up προτείνεται.:

- Πρώτη επίσκεψη 10-12 εβδομάδες μετά το πέρας της (χήμειο)-ακτινοθεραπείας.
- Τα πρώτα 2 χρόνια κάθε 3-4 μήνες.
- Τρίτος και τέταρτος χρόνος 2 φορές ετησίως.
- Στη συνέχεια επανέλεγχος σε πιο αραιά διαστήματα (long-term follow-up), ειδικά σε περιπτώσεις με προδιάθεση για νόσο του αιδοίου.
- Στη πρώτη επίσκεψη 10-12 εβδομάδες μετά το πέρας της (χήμειο)-ακτινοθεραπείας, συστήνεται CT ή PET-CT για επιβεβαίωση υποχώρησης της νόσου.

Όπως προκύπτει από την ερευνητική ένωση του Ηνωμένου Βασιλείου, η θεραπεία του καρκίνου του αιδοίου σε ποσοστά έχει ως εξής <sup>ε</sup>:

- Περίπου 7 στις 10 γυναίκες με καρκίνο αιδοίου θα λάβουν πρωτίστως χειρουργική εκτομή ως θεραπεία,
- 22% των ασθενών θα λάβει ακτινοθεραπεία
- Και μόλις το 7% θα λάβει χημειοθεραπεία ως αρχική θεραπεία της νόσου.

## 3.2 Καρκίνος Κόλπου

### 3.2.1 Επιδημιολογία

Οι πρωτοπαθείς καρκίνοι κόλπου, (καρκίνοι, δηλαδή, που ξεκινούν από τον κόλπο), είναι σπάνιοι και ανέρχονται σε ποσοστό λιγότερο από 1% των καρκίνων του γυναικείου γεννητικού συστήματος. <sup>15</sup> Θεωρείται ένας από τους σπανιότερους καρκίνους του ανθρώπινου σώματος και παρατηρείται συνηθέστερα σε γυναίκες άνω των 60 ετών. <sup>13</sup>

Ο πρωτοπαθής καρκίνος εντοπίζεται συνήθως στο άνω τριτημόριο του κόλπου, οπότε είναι εύκολη η επέκτασή του προς τον τράχηλο. Στην περίπτωση κατά την οποία ανευρεθεί εντόπιση του νεοπλασματος και στο τράχηλο και στον κόλπο, η δε ιστολογική εικόνα αντιστοιχεί στο επιθήλιο των δύο αυτών περιοχών, τότε χαρακτηρίζεται ως καρκίνος του τραχήλου και όχι ως καρκίνος του κόλπου. Αντίθετα, ο δευτεροπαθής καρκίνος του κόλπου, προερχόμενος από παρακείμενα όργανα, δεν είναι σπάνιος. Η μετάσταση στον κόλπο μπορεί να γίνει είτε κατά συνέχεια ιστών από τον τράχηλο ή το αιδοίο είτε μέσω των λεμφαγγείων και των αγγείων κυρίως από το ενδομήτριο. Μεταστατικοί όγκοι στον κόλπο, μπορεί επίσης να προέρχονται από μη γυναικολογικούς καρκίνους, όπως ουροδόχου κύστεως, ουρήθρας, ορθού και σπανιότερα μαστού και πνεύμονα.



Όταν ο καρκίνος εντοπίζεται στα άνω δύο τρίτα του κόλπου, η επέκταση διά των λεμφαγγείων ακολουθεί εκείνη του τραχήλου της μήτρας, δηλαδή προς τους πυελικούς λεμφαδένες (θυροειδούς νεύρου, έσω και έξω λαγονίων), ενώ όταν εντοπίζεται στο κατώτερο τρίτημόριο του κόλπου, η επέκταση γίνεται προς τους βουβωνικούς λεμφαδένες και από εκεί στους πυελικούς και παρααορτικούς.<sup>15</sup>

Αιματογενείς μεταστάσεις περιλαμβάνουν τους πνεύμονες, το ήπαρ και τα οστά του σκελετού.<sup>13</sup>

Κάθε χρόνο περίπου 13.200 γυναίκες παγκοσμίως διαγιγνώσκονται με πρωτοπαθή καρκίνο κόλπου.<sup>7</sup> Στο Ηνωμένο Βασίλειο, εμφανίζονται σχεδόν 240 νέα περιστατικά καρκίνου κόλπου ανά έτος, που σημαίνει περισσότερα από τέσσερα περιστατικά την εβδομάδα (2013-2015). Η επίπτωση του καρκίνου είναι μεγαλύτερη σε γυναίκες ηλικίας 80-84 ετών. Την τελευταία δεκαετία, η συχνότητα εμφάνισης της νόσου παραμένει σταθερή. Στην Ευρώπη, η συχνότητα εμφάνισης είναι υψηλότερη στην Ανατολική Ευρώπη, σε γυναίκες που κατοικούν σε υποβαθμισμένες περιοχές και χαμηλότερη στη Νότια.

Σχεδόν 100 θάνατοι ανά έτος οφειλόμενοι στον καρκίνο του κόλπου καταγράφονται στην Αγγλία, που ισοδυναμεί με δύο θανάτους εβδομαδιαίως (2014-2016). Στο συγκεκριμένο τύπο καρκίνου, κατανέμεται λιγότερο από 1% των θανάτων της χώρας (2016).<sup>16</sup> Την τελευταία δεκαετία, η θνητότητα παραμένει σταθερή, όμως, είναι μεγαλύτερη σε γυναίκες άνω των 90 ετών.

Η έκβαση της νόσου είναι καλή εάν η διάγνωση γίνει σε αρχικά στάδια, με ποσοστό πενταετούς επιβίωσης 95%. Ωστόσο, η πενταετής επιβίωση είναι πτωχή για γυναίκες με προχωρημένη νόσο.<sup>9</sup> Πιο συγκεκριμένα, περισσότερες από τις μισές διαγνωσμένες γυναίκες (53%) επέζησαν για  $\geq 10$  έτη και 64%  $\geq 5$  έτη. 8 στις 10 γυναίκες, επιζούν τον πρώτο χρόνο μετά τη διάγνωση (2009-2013).<sup>16</sup> Επίσης, 8 στις 10 γυναίκες ηλικίας 15-49 ετών επιβιώνουν για περισσότερα πέντε έτη ενώ μόνον 6 στις 10 ηλικιών 70-89 ετών. (2009-2013).<sup>16</sup>

### 3.2.2 Ιστοπαθολογικοί τύποι

- ο Καρκίνωμα εκ πλακώδους επιθηλίου (90%)
- ο Αδενοκαρκίνωμα εκ διαυγών κυττάρων
- ο Μελάνωμα
- ο Σάρκωμα

### 3.2.3 Ιστοπαθολογική διαβάθμιση

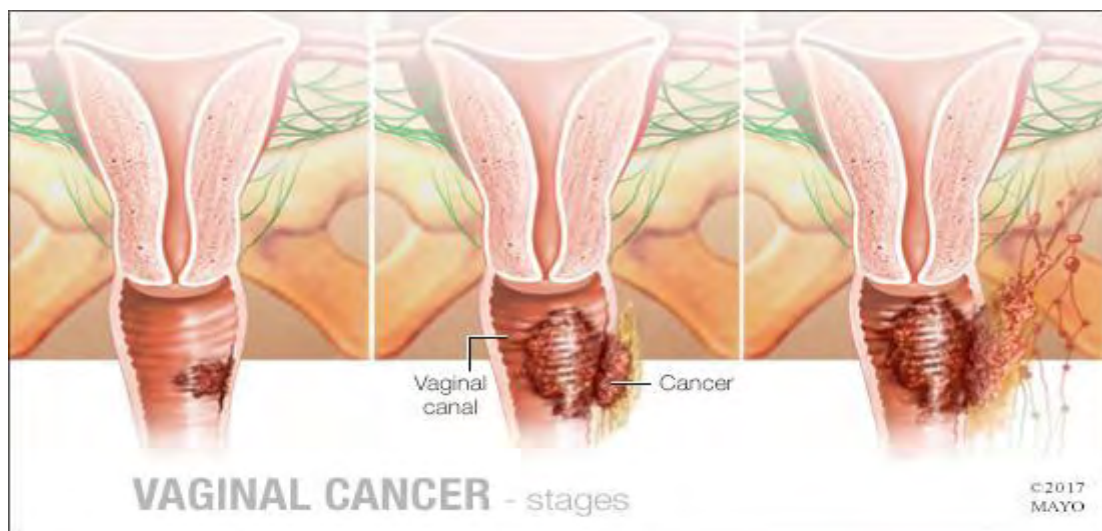
- ο Gx: η διαφοροποίηση δεν μπορεί να εκτιμηθεί
- ο G1: καλώς διαφοροποιημένος όγκος
- ο G2: μέτρια διαφοροποιημένος όγκος
- ο G3: κακώς διαφοροποιημένος όγκος

### 3.2.4 Αιτιολογία

Περίπου το 30% των ασθενών με πρωτοπαθές καρκίνο κόλπου έχουν ιστορικό in situ ή διηθητικού καρκίνου του τραχήλου θεραπευμένο τουλάχιστον πέντε έτη νωρίτερα. Θεωρείται, αυθαίρετα, πως ένα διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα κόλπου που εμφανίζεται περισσότερα από πέντε έτη μετά από ένα διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα τραχήλου, είναι ένας πρωτοπαθής όγκος. Πιθανολογείται πως μερικοί όγκοι είναι απόρροια κολπικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN), παρόλο που η δυνητική κακοήθης εξέλιξη του VAIN δεν είναι γνωστή. Προηγούμενη πυελική ακτινοβολία έχει, επίσης, κατηγορηθεί για πιθανή πρόκληση καρκίνου κόλπου.<sup>17,18</sup> Η τραχηλική νεοπλασία, HPV λοιμώξεις, HIV ή AIDS και κάπνισμα αποτελούν, επίσης, επιβαρυντικούς παράγοντες για την εμφάνιση της νόσου σε νεότερες γυναίκες.<sup>19</sup>

### 3.2.5 Συμπτωματολογία

Κύρια συμπτώματα του όγκου είναι η αιμορραγία, η κολπική υπερέκκριση, το άλγος και το αίσθημα μάζας μέσα στον κόλπο. Η αιμορραγία εμφανίζεται συνήθως σε γυναίκες μετά την εμμηνοπαυση και επειδή σε τέτοιες περιπτώσεις η σκέψη κατευθύνεται προς τον καρκίνο ενδομητρίου, είναι αναγκαίος ο προσεκτικός έλεγχος του κόλπου κατά τη γυναικολογική εξέταση, ώστε να μη διαφύγει η διάγνωση.<sup>13</sup> Οι δύσσομες εκκρίσεις οφείλονται σε τήξη του όγκου και δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται ως φλεγμονή. Τέλος, το άλγος δεν αποτελεί συχνό σύμπτωμα και εμφανίζεται σε περιπτώσεις προχωρημένης νόσου, με τη μορφή δυσπαρέυνειας.<sup>14</sup>



### 3.2.6 Μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου (screening)

Η μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου για καρκίνους κόλπου ως έλεγχος ρουτίνας με υστερεκτομή για καλοήγη νόσο, δε συστήνεται. Αυτό συμβαίνει γιατί αυτές οι γυναίκες ενέχουν πολύ μικρό κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο. Γυναίκες, με ιστορικό ενδοεπιθηλιακής ή διηθητικής νεοπλασίας τραχήλου, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο,



όμως, η τακτική κυτταρολογική εξέταση δεν είναι ιδιαίτερα αποδοτική. Ο αρχικός έλεγχος με HPV testing, θα αυξήσει το μεσοδιάστημα των πληθυσμιακών ελέγχων (screening), γεγονός οικονομικά αποδοτικότερο για τις γυναίκες αυτές.<sup>20</sup>

### 3.2.7 Διάγνωση

Η διάγνωση του καρκίνου του κόλπου γίνεται από τη συμπτωματολογία και την κλινική εξέταση και οριστικοποιείται από την ιστολογική εξέταση. Πρώιμη διάγνωση μπορεί να γίνει με την κολπική κυτταρολογία. Σε ορισμένα κέντρα, τα τελευταία χρόνια, έχει εγκαταλειφθεί η λήψη κολπικού επιχρίσματος και λαμβάνονται μόνο τραχηλικά. Λήψη κολπικού επιχρίσματος θα πρέπει να γίνεται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες καθώς και σε γυναίκες ανεξαρτήτως ηλικίας που υποβλήθηκαν σε ολική υστερεκτομή, λόγω ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου. Βοηθητική, επίσης, στην πρώιμη ανίχνευση του καρκίνου είναι και η εξέταση του κολπικού επιθηλίου με τη χρήση κολποσκοπίου. Κυστεοσκόπηση, σιγμοειδοσκόπηση καθώς και απεικονιστικές εξετάσεις (όπως υπολογιστική τομογραφία, CT), για ανίχνευση μεταστάσεων κατά συνέχεια ιστού ή απομακρυσμένων.

### 3.2.8 Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση του κολπικού καρκίνου σύμφωνα με τη FIGO και με βάση το TNM σύστημα έχει ως εξής:

VAGINA STAGING FORM					
CLINICAL <i>Extent of disease before any treatment</i>		STAGE CATEGORY DEFINITIONS		PATHOLOGIC <i>Extent of disease during and from surgery</i>	
TNM CATEGORY	FIGO STAGE	PRIMARY TUMOR (T)		TNM CATEGORY	FIGO STAGE
<input type="checkbox"/> TX		Primary tumor cannot be assessed		<input type="checkbox"/> TX	
<input type="checkbox"/> T0		No evidence of primary tumor		<input type="checkbox"/> T0	
<input type="checkbox"/> Tis	*	Carcinoma <i>in situ</i>		<input type="checkbox"/> Tis	*
<input type="checkbox"/> T1	I	Tumor confined to vagina		<input type="checkbox"/> T1	I
<input type="checkbox"/> T2	II	Tumor invades paravaginal tissues but not to pelvic wall		<input type="checkbox"/> T2	II
<input type="checkbox"/> T3	III	Tumor extends to pelvic wall**		<input type="checkbox"/> T3	III
<input type="checkbox"/> T4	IVA	Tumor invades mucosa of the bladder or rectum and/or extends beyond the true pelvis (bullous edema is not sufficient evidence to classify a tumor as T4)		<input type="checkbox"/> T4	IVA
		*FIGO staging no longer includes Stage 0 (Tis).			
		**Pelvic wall is defined as muscle, fascia, neurovascular structures, or skeletal portions of the bony pelvis.			
TNM CATEGORY	FIGO STAGE	REGIONAL LYMPH NODES (N)		TNM CATEGORY	FIGO STAGE
<input type="checkbox"/> NX		Regional lymph nodes cannot be assessed		<input type="checkbox"/> NX	
<input type="checkbox"/> N0		No regional lymph node metastasis		<input type="checkbox"/> N0	
<input type="checkbox"/> N1	III	Pelvic or inguinal lymph node metastasis		<input type="checkbox"/> N1	III
TNM CATEGORY	FIGO STAGE	DISTANT METASTASIS (M)		TNM CATEGORY	FIGO STAGE
<input type="checkbox"/> M0		No distant metastasis (no pathologic M0; use clinical M to complete stage group)		<input type="checkbox"/> M0	
<input type="checkbox"/> M1	IVB	Distant metastasis		<input type="checkbox"/> M1	IVB

### 3.2.9 Θεραπευτική προσέγγιση

Ακολουθούνται και πάλι, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESGO, αναθεωρημένες το 2017, σύμφωνα με τις οποίες, γυναίκες διαγνωσμένες με καρκίνο κόλπου θα πρέπει να αναφέρονται σε ειδικό ογκολογικό κέντρο με εξειδικευμένους ιατρούς λόγω της σπανιότητας τέτοιων βλαβών και της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας πολλών ιατρών. Όλες οι θεραπείες θα πρέπει να εξατομικεύονται και πιθανόν θα ποικίλουν εξαρτώμενες από το στάδιο της νόσου και τη θέση του όγκου στον κόλπο. Όπου είναι δυνατό, είναι σημαντικό να γίνεται προσπάθεια διατήρησης λειτουργικού κόλπου, όμως ο συνδυασμός ογκομείωσης και άλλων τρόπων θεραπείας, μπορεί να προκαλέσει στένωση ή βράχυνση του κόλπου, κυρίως σε ηλικιωμένες γυναίκες.

#### Χειρουργική θεραπεία

Η χειρουργική αντιμετώπιση έχει περιορισμένο ρόλο λόγω της εξαιρετικής γειννίας με την ουροδόχο κύστη και το ορθό, αλλά μπορεί να είναι χρήσιμη στις ακόλουθες καταστάσεις:

1. Σε ασθενείς σταδίου I, όπου εμπλέκεται το ανώτερο οπίσθιο κοιλικό τοίχωμα  
Συστήνονται ριζική υστερεκτομή, ανώτερη κολπεκτομή με στόχο την επίτευξη όριο υγιούς ιστού τουλάχιστον 1 cm και πυελική λεμφαδενεκτομή. Εάν η υστερεκτομή έχει προηγηθεί, ενδείκνυται η ριζική ανώτερη κολπεκτομή και η πυελική λεμφαδενεκτομή.
2. Σε νεότερες ασθενείς, στις οποίες απαιτείται ακτινοθεραπεία  
Προθεραπευτική λαπαροτομία ή λαπαροσκόπηση δύναται να επιτρέψει την μετάθεση των ωοθηκών ή, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, η τη χειρουργική σταδιοποίηση και εκτομή εντόνως διογκωμένων θετικών λεμφαδένων.
3. Σε επιλεγμένες ασθενείς σταδίου IV A, κυρίως επί παρουσίας ορθοκολπικού ή κυστεοκολπικού συριγγίου  
Πυελική εκσπλάχνωση μπορεί να είναι η κατάλληλη αρχική θεραπευτική επιλογή για επιλεγμένες ασθενείς συνδυασμένη είτε με πυελική λεμφαδενεκτομή είτε προεγχειρητική ακτινοβολία.<sup>21</sup> Αμφοτερόπλευροι βουβωνική λεμφαδενεκτομή πρέπει να αποτελεί επιλογή σε ασθενείς στις οποίες εμπλέκεται το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου.
4. Σε ασθενείς με υποτροπή της νόσου μετά από ακτινοθεραπεία  
Η επέμβαση στις γυναίκες αυτές πιθανόν να απαιτήσει κάποιου βαθμού πυελική εκσπλάχνωση.

#### Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τις περισσότερες γυναίκες με καρκίνο κόλπου και συνήθως απαιτεί συνδυασμό εξωτερικής και ενδοκολπικής ακτινοβολίας ή διάμεση βραχυθεραπεία. Εξωτερική ακτινοβολία και βραχυθεραπεία ποικίλουν ευρέως

εξαρτώμενες από την ακριβή θέση του όγκου και στην πιθανή γειτνίασή με άλλες σημαντικές δομές.

Ακόμη κι αν κάποιοι προτείνουν τη βραχυθεραπεία μόνο για σταδίου I (ή έστω σταδίο II) καρκίνους<sup>22-24</sup>, ο συνδυασμός εξωτερικής ακτινοβολίας και βραχυθεραπείας φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής σε τέτοιες περιπτώσεις. Για μεγαλύτερους όγκους, η θεραπεία ξεκινά με 45-50 Gy εξωτερικής ακτινοβολίας για να μειωθεί το αρχικό τους μέγεθος και για να θεραπεύσει τους πυελικούς λεμφαδένες. Στη συνέχεια, προστίθεται βραχυθεραπεία ή ενίσχυση με επιπλέον εξωτερική ακτινοβολία.

Υπάρχουν στοιχεία που ενισχύουν την άποψη ότι πρωτοπαθείς όγκοι μειώνονται περισσότερο όταν η αρχική δόση ακτινοβολίας ξεπερνά τα 70 Gy.<sup>22-24</sup> Αυτό μπορεί εύκολα να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας τη βραχυθεραπεία εάν ολόκληρος ο όγκος μπορεί να θεραπευθεί με την απαιτούμενη δόση χωρίς να υπερβαίνει η ανεκτικότητα του υγιούς ιστού. Παρόλο που η βραχυθεραπεία, όπου είναι δυνατό να εφαρμοστεί, φαίνεται να υπερτερεί, η εξωτερική ακτινοβολία μπορεί να επιτύχει περισσότερη ομοιογενή κάλυψη του όγκου σε συγκεκριμένες ασθενείς που μεγάλους όγκους ή εξαιρετική γειτνίαση των όγκων με δομές όπως το ορθοκολπικό διάφραγμα.

Εάν η βλάβη εντοπίζεται στο απώτερο ένα τρίτο του κόλπου, οι βουβωνικοί λεμφαδένες πρέπει να θεραπεύονται.

Περιορισμένα στοιχεία υπάρχουν για τη χρήση χημειο-ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του κόλπου.<sup>24</sup> Μια πρόσφατη μελέτη 13.689 ασθενών διαγνωσμένων με καρκίνο κόλπου από το 1998-2011 αναφέρει πως η χρήση της χημειο-ακτινοθεραπείας αυξήθηκε από 20,8% σε 59,1%.<sup>9</sup> Ο μέσος όρος επιβίωσης ήταν μεγαλύτερος σε γυναίκες που έλαβαν χημειο-ακτινοθεραπεία συγκριτικά με αυτές που έλαβαν μόνο ακτινοβολία (56.2 VS 41.2 μήνες) και η χρήση της χημειο-ακτινοθεραπείας αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα αυξημένης επιβίωσης.

### 3.3 Καρκίνος Μήτρας

Ο πιο κοινός τύπος καρκίνου της μήτρας είναι του ενδομητρίου (92%), ο οποίος αναπτύσσεται από το στρώμα της μήτρας, το ενδομήτριο.

#### 3.3.1 Επιδημιολογία

Σε παγκόσμια κλίμακα, η Ευρώπη είναι αυτή που κατέχει τα υψηλότερα ποσοστά καρκίνου του ενδομητρίου. Περισσότεροι από 1 στους 20 γυναικολογικούς καρκίνους επηρεάζουν το ενδομήτριο και φαίνεται ο αριθμός των περιστατικών να αυξάνεται συνεχώς.<sup>14</sup> Αυτό, πιθανότατα, οφείλεται στο γεγονός αύξησης του μέσου όρου ζωής των Ευρωπαίων γυναικών αλλά και της αύξησης των ποσοστών παχυσαρκίας, η οποία αποτελεί βασικό προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση της νόσου.<sup>14</sup>

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, καταγράφονται 9.100 νέα περιστατικά ετησίως που αντιστοιχεί σε 25 ημερησίως (2013-2015). Ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί τον 4<sup>ο</sup> πιο συχνό καρκίνο στην Αγγλία και υπολογίζεται στο 5% όλων των νέων καρκίνων στις γυναίκες το 2015. Η επίπτωση του καρκίνου του ενδομητρίου στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι μεγαλύτερη για γυναίκες ηλικίας 75-79 ετών. Υπολογίζεται πως θα μειωθεί κατά 7 % έως το 2035, δηλαδή σε 33 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες το 2035. Στις Ηνωμένες Πολιτείες καταγράφηκαν 61.380 περιστατικά ενδομήτρίου καρκίνου το 2017. <sup>14</sup> Από το 2004-2013 η επίπτωση αυξήθηκε 1% σε γυναίκες λευκής φυλής ενώ 3% σε γυναίκες μαύρης φυλής. <sup>14</sup> Παγκοσμίως, περισσότερες από 319.000 γυναίκες διαγνώσθηκαν με καρκίνο ενδομητρίου το 2012 με την επίπτωσή του να ποικίλει σε όλο τον κόσμο.

Η πρόγνωση είναι σχετικά καλή για γυναίκες που διαγνώσθηκαν με καρκίνο μήτρας στην Ευρώπη. Κατά μέσο όρο, η πενταετής επιβίωση μετά τη διάγνωση αγγίζει το 80%. <sup>13</sup>

Στην Αγγλία υπάρχουν 2.200 θάνατοι ετησίως από τη νόσο, περίπου 6 ετησίως (2014-2016). Ο καρκίνος αυτός κατέχει την 8<sup>η</sup> θέση στις αιτίες θανάτου στο Ηνωμένο Βασίλειο με 2.400 θανάτους το 2016 και σε ποσοστιαία αναλογία αντιστοιχεί στο 3% των θανάτων. Στις ΗΠΑ εκτιμώνται 10.920 θάνατοι από καρκίνο ενδομητρίου το 2017. <sup>15</sup> Από το 2005-2014, η θνητότητα αυξήθηκε περίπου 1% ετησίως στις λευκές γυναίκες και 2% σε γυναίκες μαύρης φυλής. <sup>14</sup> Επίσης, σημειώνεται πως η θνητότητα αυξάνεται σε γυναίκες άνω των 90 ετών.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, εκτιμάται πως σχεδόν 7 στις 10 γυναίκες (78%), επιβιώνουν ≥10 έτη μετά τη διάγνωση, 8 στις 10 (79%) για ≥ 5 έτη μετά και υπολογίζεται πως 9 στις 10 γυναίκες (90%) με καρκίνο του ενδομητρίου επιβιώνουν τον πρώτο χρόνο μετά τη διάγνωση (2010-2011). Οι 9 στις 10 γυναίκες ηλικίας 15-39 ετών επιβιώνουν για ≥ 5 έτη μετά συγκριτικά με τις 6 στις 10 ηλικίας άνω των 80 ετών (2009-2013). Όταν η διάγνωση γίνεται σε πρώιμο στάδιο, 95% των ασθενών θα επιβιώσουν ενώ μόλις 3 στις 20, όταν η διάγνωση γίνει σε προχωρημένη νόσο. Πιο πρόσφατα δεδομένα, επισημαίνουν πως η πενταετής επιβίωση για καρκίνο ενδομητρίου σε γυναίκες λευκής φυλής αγγίζει το 84% έναντι 62% σε γυναίκες μαύρης φυλής. <sup>14</sup>

### 3.3.2 Ιστοπαθολογικοί Τύποι

Η ιστολογική ταξινόμηση του καρκίνου του ενδομητρίου σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και τη Διεθνή Εταιρία Ταξινόμησης Γυναικολογικής Παθολογίας (International Society of Gynecological Pathology classification) έχει ως εξής:

- Ενδομητριοειδές καρκίνωμα: αδеноκαρκίνωμα, αδеноακάνθωμα (αδеноκαρκίνωμα με πλακώδη μεταπλασία) και αδеноπλακώδες καρκίνωμα (μεικτό αδеноκαρκίνωμα και καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων)
- Βλεννώδες αδеноκαρκίνωμα
- Ορώδες αδеноκαρκίνωμα
- Καρκίνωμα εκ διαυγών κυττάρων
- Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα
- Μεικτό καρκίνωμα (συντίθεται από περισσότερους από έναν τύπο με κατ' ελάχιστο 10% κάθε τύπου)

Οι καρκίνοι του ενδομητρίου ταξινομούνται, συνήθως, σε δύο κατηγορίες <sup>26</sup>:

- ο Τύπος 1, περιλαμβάνει σταδίου I και II ενδομητριοειδή καρκινώματα μπορεί να προέρχεται από άτυπη υπερπλασία και δέχεται οιστρογονική επίδραση.
- ο Τύπος 2, περιλαμβάνει σταδίου III ενδομητριοειδή καρκινώματα καθώς και όγκων μη ενδομητριοειδείς και αναπτύσσεται από ατροφικό ενδομήτριο.

### 3.3.3 Ιστοπαθολογική διαβάθμιση

- ο Gx: η διαβάθμιση δεν μπορεί να εκτιμηθεί
- ο G1: καλώς διαφοροποιημένος όγκος
- ο G2: μέτρια διαφοροποιημένος όγκος
- ο G3: κακώς διαφοροποιημένος όγκος

Περιπτώσεις καρκίνων του σώματος της μήτρας θα πρέπει να ομαδοποιούνται σε σχέση με το βαθμό διαφοροποίησής τους ως ακολούθως:

- ο G1: < 5 % μη πλακώδους ή nonmorular solid growth pattern
- ο G2: 6-50%
- ο G3: > 50%

### 3.3.4 Αιτιολογία

Τα αίτια του καρκίνου του ενδομητρίου είναι ασαφή, όμως επιβαρυντικοί παράγοντες είναι:

- ο Προχωρημένη ηλικία: μεγαλύτερη επίπτωση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- ο Διαρκής έκθεση σε οιστρογόνα: πρώιμη εμμηναρχή και όψιμη εμμηνόπαυση
- ο Παχυσαρκία, πιθανόν διότι αυξάνονται τα οιστρογονικά επίπεδα λόγω της αρωματοποίησης των ανδρογόνων σε οιστρογόνα στο λιπώδη ιστό
- ο Σακχαρώδης διαβήτης και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία μπορεί να διεγείρει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων
- ο Ατομικό ιστορικό καρκίνου, όπως μαστού, παχέος εντέρου ή ορθού
- ο Οικογενειακό ιστορικό (μητέρα ή αδελφή) με καρκίνο του ενδομητρίου
- ο Κληρονομικός μη πολυποειδής καρκίνος παχέος εντέρου (Hereditary non-polyposis colon cancer, HNPCC), γνωστό επίσης ως Lynch Syndrome, κληρονομική κατάσταση που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ενδομητρίου σε μικρότερη ηλικία
- ο Μακροχρόνια χορήγηση ταμοξιφαίνης (φάρμακο που χορηγείται για αποφυγή υποτροπής καρκίνου του μαστού) λόγω της οιστρογονικής επίδρασής της στη μήτρα
- ο Ατοκία

### 3.3.5 Συμπτωματολογία

Το κύριο σύμπτωμα του καρκίνου του ενδομητρίου είναι η μητρορραγία. Σε ποσοστό, όμως, έως και 20% των γυναικών, μπορεί να μην εμφανισθεί κανένα σύμπτωμα. Σε περιπτώσεις μετεμμηνοπαυσιακής μητρορραγίας, η πιθανότητα να οφείλεται σε καρκίνο του ενδομητρίου αυξάνει με τη χρονική απόσταση από την εμμηνόπαυση. Ενίοτε, όταν ο καρκίνος εντοπίζεται στο κατώτερο τμήμα της μήτρας, μπορεί λόγω στένωσης ή απόφραξης

του ισθμού να προκαλεί αιματόμητρα ή πυόμητρα. Σε εκτεταμένη νόσο, μπορεί να εμφανισθεί αιματηρή κολπική ή πυώδης υπερέκκριση. Άλγος κατά τη διούρηση και δυσπαρέυνια αποτελούν πιθανά συμπτώματα της νόσου.

### 3.3.6 Μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου (screening)

Δεν υπάρχουν καθορισμένες εξετάσεις ρουτίνας για τον έλεγχο του καρκίνου του ενδομητρίου σε γυναίκες που διατρέχουν το μέσο κίνδυνο. Ωστόσο, οι περισσότερες περιπτώσεις (67%) διαγιγνώσκονται πρώιμα λόγω της μετεμμηνοπαυσιακής μητρορραγίας. Οι γυναίκες θα πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν οποιαδήποτε μη αναμενόμενη κολπική αιμόρροια ή σταγονοειδή αιμόρροια στον ιατρό τους. Η Αμερικανική Αντικαρκινική Ένωση συστήνει σε γυναίκες με γνωστό ιστορικό ή υποψία Lynch συνδρόμου να πραγματοποιούν ετησίως έλεγχο με βιοψία ενδομητρίου και / ή διακολπικό υπερηχογράφημα στην ηλικία των 35 ετών.<sup>26</sup>

### 3.3.7 Διάγνωση<sup>13,26</sup>

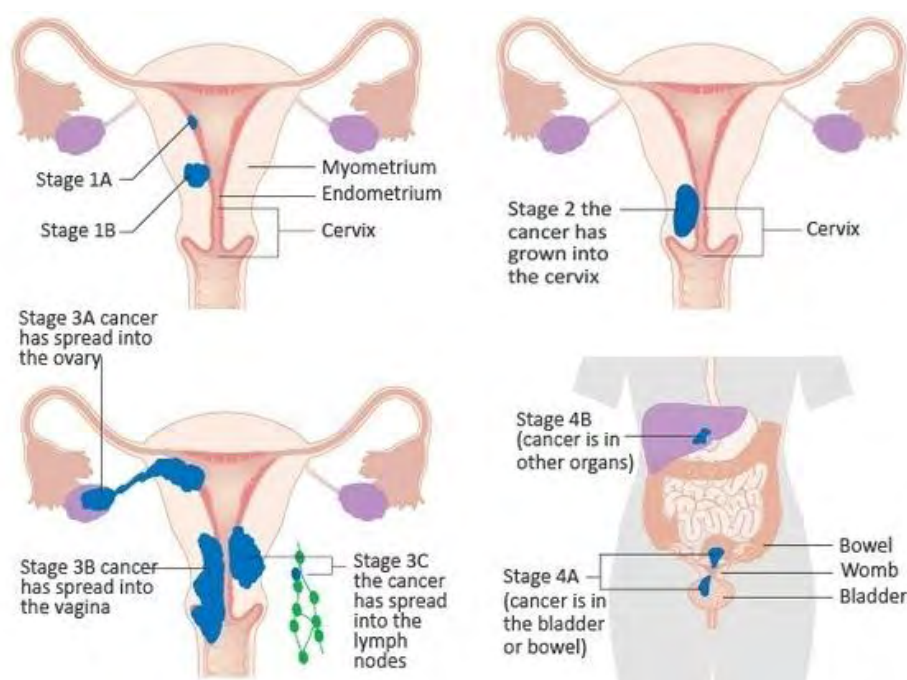
Η γυναικολογική εξέταση (επισκόπηση και ψηλάφηση) μπορεί να θέσει την υποψία παθολογίας της μήτρας είτε λόγω των αυξημένων διατάσεων της είτε λόγω της ύπαρξης ψηλαφητών μαζών στα παραμήτρια ή το δουλγάσειο. Ενδομητρικά κύτταρα πιθανόν να βρεθούν στο τραχηλικό ή κολπικό επίχρισμα του τεστ Παπανικολάου, περίπου στο 40% των περιπτώσεων καρκίνου ενδομητρίου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, στο τεστ Παπανικολάου δεν υπάρχουν κύτταρα προερχόμενα από το ενδομήτριο. Σε τέτοιες περιπτώσεις, παρουσίας ενδομητρικών κυττάρων στο κολπο-τραχηλικό επίχρισμα, θα πρέπει να διερευνάται το ενδομήτριο. Η πιθανότητα του καρκίνου στις περιπτώσεις αυτές είναι 2-5%. Η κυριότερη μέθοδος διάγνωσης καρκίνου ενδομητρίου είναι η απόξεση του ενδομητρίου. Άλλες μέθοδοι πρώιμης διάγνωσης είναι η υπερηχογραφία, κυρίως διακολπική, με υψηλή αρνητική προγνωστική αξία όταν το πάχος του ενδομητρίου είναι μικρότερο από 5 mm. και η υστεροσκόπηση. Ανεξάρτητα με τη μέθοδο που θα χρησιμοποιηθεί, η οριστικοποίηση της διάγνωσης θα γίνει μέσω της ιστολογικής εξέτασης. Υπολογιστική και Μαγνητική τομογραφία ολοκληρώνουν τον έλεγχο για την ανίχνευση τυχόν μεταστάσεων.

### 3.3.8 Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του ενδομητρίου ακολουθεί τέσσερα στάδια σύμφωνα με τη FIGO και στηρίζεται στα χειρουργικά, ιστολογικά και κυτταρολογικά ευρήματα.

TNM	FIGO <sup>a</sup>	Description
T1	I	Carcinoma confined to the uterus
T1a	IA	Carcinoma limited to endometrium
T1b	IB	Invasion less than or equal to half of the myometrium
T1c	IC	Invasion of more than half of the myometrium
T2	II	Invasion of cervix
T2a	IIA	Invasion of endocervical glands
T2b	IIB	Invasion of cervical stroma
T3 and/or N1	III	Local regional or local and regional spread
T3a	IIIA	Involvement of serosa, adnexa, or both serosa and adnexa with or without positive peritoneal cytology
T3b	IIIB	Vaginal involvement
T3c	IIIC	Metastatic to pelvic, paraaortic, or both pelvic and paraaortic nodes
T4	IV	Tumor extends outside pelvis or invades bladder or rectal mucosa
T4a	IVA	Invasion of bladder, bowel mucosa, or both
M1	IVB	Distant metastasis

<sup>a</sup>FIGO staging system is based on surgical and pathologic findings alone; imaging, although useful in preoperative assessment of tumor stage, is not recognized as a method for definitive staging.



### 3.3.9 Θεραπευτική προσέγγιση

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESGO το 2017, η θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του ενδομητρίου έχει ως ακολούθως:

#### ο Χειρουργική θεραπεία

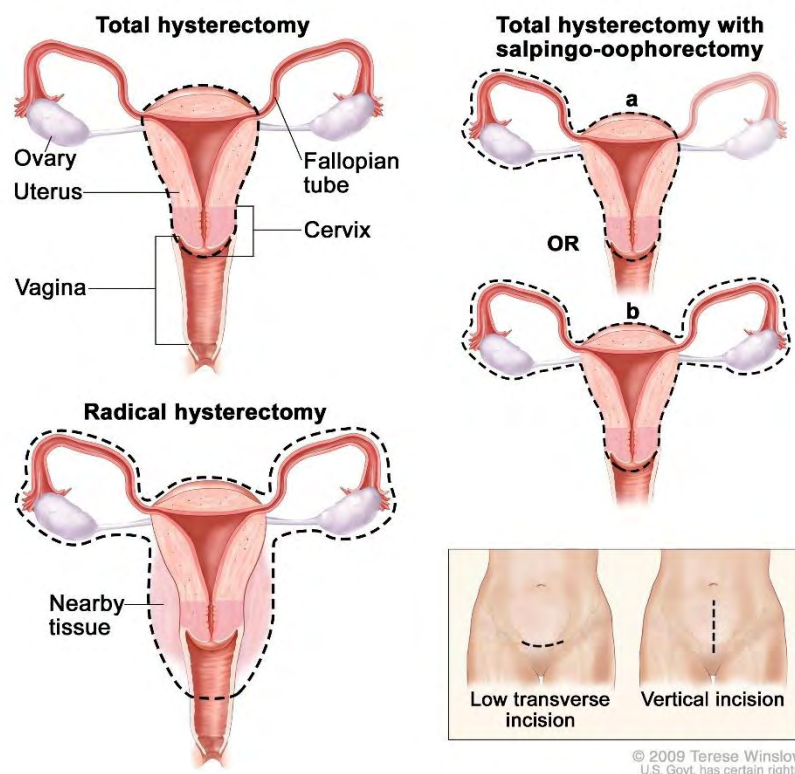
Ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων χωρίς συμμετοχή του κόλπου. Πιθανή διατήρηση των ωοθηκών σε ασθενείς με ενδομητριοειδές καρκίνωμα του ενδομητρίου, κάτω των 45, με υψηλή διαφοροποίηση (Grade 1) και διήθηση του μυομητρίου <50% ,χωρίς εμφανή συμμετοχή των ωοθηκών ή μεταστάσεις εκτός μήτρας. Σε αυτές τις περιπτώσεις η άμφω σαλπιγγεκτομή ενδείκνυται. Αντένδειξη αποτελούν ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών (BRCA μετάλλαξη, Lynch Syndrome). Ενδείκνυται γενετικός έλεγχος και συμβουλευτική. Η λαπαροσκοπική χειρουργική προσέγγιση αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τους χαμηλού και μετρίου κινδύνου ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου. Σε υψηλού ρίσκου ασθενείς μπορεί να αποτελέσει τη χειρουργική μέθοδο μετά από προσεκτικό σχεδιασμό και εκτέλεση από έμπειρους χειρουργούς. Η κολπική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων έχει θέση μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς χαμηλού ρίσκου. Σε ασθενείς που δεν είναι εφικτή η χειρουργική προσέγγιση, λόγω κακής κατάστασης της υγείας τους, η ακτινοθεραπεία και η ορμονική θεραπεία αποτελεί επιλογή. Κυτταρολογική εξέταση περιτοναϊκού εκπλύματος δεν αποτελεί πια υποχρεωτική πρακτική.

#### ο Λεμφαδενεκτομή

Η λεμφαδενεκτομή αποτελεί μέθοδο σταδιοποίησης και προσαρμόζει την επικουρική θεραπεία. Αν αποφασιστεί η λεμφαδενεκτομή συστήνεται η εκτομή των πυελικών και παρααορτικών λεμφαδένων μέχρι το ύψος των νεφρικών φλεβών. Η χρήση του φρουρού λεμφαδένα βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα ως τώρα. Λεμφαδενεκτομή δεν ενδείκνυται σε ασθενείς χαμηλού ρίσκου (Grade I ή II όγκοι με διήθηση του μυομητρίου <50% παρουσιάζουν χαμηλή πιθανότητα συμμετοχής των λεμφαδένων). Τα



δεδομένα σε ασθενείς μετρίου ρίσκου (>50% διήθηση μυομητρίου ή Grade III και <50% διήθηση μυομητρίου) δεν δείχνουν όφελος. Ο λεμφαδενικός καθαρισμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς για λόγους σταδιοποίησης. Υψηλού ρίσκου ασθενείς (Grade III και >50% διήθηση μυομητρίου) ο λεμφαδενικός καθαρισμός συστήνεται. Λεμφαδενεκτομή για ολοκλήρωση της σταδιοποίησης και προσαρμογή της επικουρικής θεραπείας σε ήδη χειρουργημένους, υψηλού ρίσκου ασθενείς μπορεί να εξεταστεί ως επιλογή. Η ριζική υστερεκτομή δεν συστήνεται σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου σταδίου II. Τύπου A ή τροποποιημένη ριζική υστερεκτομή (τύπου B) μπορεί να εκτελεστεί με το σκεπτικό να επιτύχουμε υγιή όρια. Η λεμφαδενεκτομή συστήνεται σε ασθενείς σταδίου II(κλινικό ή διεγχειρητικό). Σε προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου συστήνεται μέγιστη κατά το δυνατό ογκομείωση. Διαφορετικές προσεγγίσεις μπορούν να εξεταστούν, όσον αφορά την αντιμετώπιση ασθενών με προχωρημένο στάδιο της νόσου στους οποίους ένα χειρουργείο θα κατέστρεφε τη λειτουργία του κόλπου. Σε μη ενδομητριοειδή καρκινώματα ο λεμφαδενικός καθαρισμός συστήνεται και σε ασθενείς σταδίου I. Επιπλεκτομή για λόγους σταδιοποίησης δεν είναι υποχρεωτική σε αδιαφοροποίητα ή καρκινώματα εκ διαυγών κυττάρων και καρκινοσαρκώματα. Επιπλεκτομή για λόγους σταδιοποίησης συστήνεται σε ορώδη καρκινώματα.



- ο Επικουρική θεραπεία

Υψηλού κινδύνου ασθενείς είναι αυτές που ανήκουν σε κάποια από τις ακόλουθες κατηγορίες:

- ο Όγκος G3, κακώς διαφοροποιημένος
- ο Διήθηση > 50% του μυομητρίου



- ο Λεμφαγγειακή διήθηση
- ο Μη ενδομητριοειδής ιστολογικός τύπος
- ο Συμμετοχή τραχήλου

Risk group	Description	LOE
Low	Stage I endometrioid, grade 1–2, <50% myometrial invasion, LVSI negative	I
Intermediate	Stage I endometrioid, grade 1–2, ≥50% myometrial invasion, LVSI negative	I
High-intermediate	Stage I endometrioid, grade 3, <50% myometrial invasion, regardless of LVSI status	I
	Stage I endometrioid, grade 1–2, LVSI unequivocally positive, regardless of depth of invasion	II
High	Stage I endometrioid, grade 3, ≥50% myometrial invasion, regardless of LVSI status	I
	Stage II	I
	Stage III endometrioid, no residual disease	I
	Non-endometrioid (serous or clear-cell or undifferentiated carcinoma, or carcinosarcoma)	I
Advanced	Stage III residual disease and stage IVA	I
Metastatic	Stage IVB	I

Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου (ενδομητριοειδές σταδίου I, grade 1-2, <50% μυομητρική διήθηση, χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση) δε χορηγείται καμία επικουρική θεραπεία. Σε ενδιάμεσου κινδύνου ασθενείς (ενδομητριοειδές σταδίου I, grade 1-2, > 50% μυομητρική διήθηση, χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση) επιλέγεται βραχυθεραπεία και σε γυναίκες, επίσης ενδιάμεσου κινδύνου < 60 ετών, η μη χορήγηση επικουρικής θεραπείας αποτελεί επιλογή. Σε υψηλού ενδιάμεσου κινδύνου ασθενείς (ενδομητριοειδές σταδίου I, grade 3, < 50% μυομητρική διήθηση, ανεξάρτητα της λεμφαγγειακής διήθησης ή ενδομητριοειδές σταδίου I, grade 1-2, με λεμφαγγειακή διήθηση ανεξάρτητα του βάθους διήθησης) προτείνονται τα εξής :

- Χειρουργικός λεμφαδενικός καθαρισμός-αρνητικός:

ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑ προς περιορισμό της υποτροπής του κοιλιακού κολοβώματος

ΚΑΜΙΑ επικουρική θεραπεία

- Σταδιοποίηση χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό:

Εξωτερική ακτινοβολία (EBRT) προς περιορισμό της πυελικής υποτροπής

Βραχυθεραπεία για grade 3 και χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση προς περιορισμό της υποτροπής του κοιλιακού κολοβώματος

Η συστηματική θεραπεία είναι υπό αμφισβήτηση

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (ενδομητριοειδές σταδίου I, grade 3, >50% μυομητρική διήθηση, ανεξάρτητα της λεμφαγγειακής διήθησης) προτείνεται :

- Χειρουργικός λεμφαδενικός καθαρισμός:

Στοχευμένη εξωτερική ακτινοβολία προς περιορισμό της τοπικής υποτροπής.

Βραχυθεραπεία –εναλλακτική λύση προς περιορισμό της υποτροπής του κολπικού κολοβώματος

Η συστηματική θεραπεία είναι υπό διερεύνηση

- Σταδιοποίηση χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό:

Εξωτερική ακτινοβολία για έλεγχο της πυέλου και αποφυγή υποτροπών

Χημειοθεραπεία προς περιορισμό πρόοδο της νόσου

Υπερτερεί ο συνδυασμός EBRT και χημειοθεραπείας

Σε γυναίκες υψηλού κινδύνου σταδίου II προτείνεται απλή υστερεκτομή και λεμφαδενικός καθαρισμός. Σε Grade 1-2 ,χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση συστήνεται κολπική βραχυθεραπεία προς αποφυγή τοπικής υποτροπής και σε Grade 3, με λεμφαγγειακή διήθηση, στοχευμένη EBRT και βραχυθεραπεία boost ενώ η χημειοθεραπεία υπό διερεύνηση. Εάν ο λεμφαδενικός καθαρισμός είναι αδύνατος, προτείνεται EBRT πυελική, βραχυθεραπεία boost, συστηματική χημειοθεραπεία σε grade 3 με λεμφαγγειακή διήθηση.

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου σταδίου III συστήνεται EBRT {μείωση της πυελικής υποτροπής, βελτίωση προσδόκιμου επιβίωσης και βελτίωση του PFS (progression-free survival)} και χημειοθεραπεία για βελτίωση του PFS και CSS (cause-specific survival).

Σε γυναίκες υψηλού κινδύνου με μη ενδομητριοειδή καρκινώματα συστήνονται τα ακόλουθα βάσει του ιστολογικού τύπου. Σε ορώδη, θηλώδη και διαυγοκυτταρικά καρκινώματα προτείνεται χημειοθεραπεία και κολπική βραχυθεραπεία. Σε καρκινοσάρκωμα και αδιαφοροποίητους όγκους συστήνεται χημειοθεραπεία, EBRT, χειρουργική ογκομείωση μέγιστου βαθμού ή παρηγορητική χειρουργική θεραπεία για ανακούφιση συμπτωμάτων. Η εξεντέρωση προτείνεται σε τοπικά εκτεταμένους όγκους ή τοπική υποτροπή μετά από ακτινοβολία αν τα όρια αναμένονται υγιή.

## 3.4 Καρκίνος Τραχήλου

### 3.4.1 Επιδημιολογία

Διεθνώς, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο 4<sup>ος</sup> πιο κοινός τύπος καρκίνου στις γυναίκες τόσο σε επίπτωση όσο και θνητότητα, ακολουθώντας τον καρκίνο του μαστού, του παχέος εντέρου και των πνευμόνων. Οδηγεί σε περίπου 527.600 νέα περιστατικά και 265.700 θανάτους ετησίως.<sup>25</sup> Αποτελεί το δεύτερο πιο συχνό διαγνωσμένο καρκίνο σε γυναίκες και την τρίτη αιτία θανάτου σε γυναίκες υπανάπτυκτων χωρών.<sup>27</sup> Πάνω από το 85% νέων περιστατικών διαγιγνώσκονται σε γυναίκες χαμηλού κοινωνικο-οικονομικού περιεχομένου.<sup>2</sup> Σχεδόν 90% των θανάτων οφειλόμενων στη νόσο, συμβαίνουν σε τριτοκοσμικές χώρες.<sup>28</sup>

Το 2012, πάνω από 58.000 γυναίκες στην Ευρώπη διαγνώσθηκαν με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και περίπου 24.000 γυναίκες κατέληξαν από τη νόσο. Το 2015, 3.200 νέα περιστατικά καρκίνου τραχήλου καταγράφηκαν στην Αγγλία, περίπου 9 καθημερινά ενώ

12.845 νέα περιστατικά και 4.175 γυναίκες κατέληξαν από τη νόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Για κάθε 100.000 γυναίκες, 8 νέα περιστατικά καταγράφονται και 2 από αυτές καταλήγουν από τον καρκίνο.<sup>3,4</sup> Το 2017 στις ΗΠΑ, υπολογίστηκαν 12.820 περιστατικά διηθητικού καρκίνου τραχήλου.<sup>14</sup>

Από το 1975-2013 η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου μειώθηκε περισσότερο από 50% (14.8% ανά 100.000 το 1975) και (6.5 ανά 100.000 το 2013), λόγω στη διαδεδομένη, πλέον, μέθοδο διαλογής, αρχικά με τεστ Παπανικολάου. Ωστόσο, η μείωση έχει αρχίσει να εμφανίζεται τα τελευταία χρόνια κυρίως στις λευκές γυναίκες. Από το 2004-2013, η επίπτωση σε γυναίκες μικρότερες των 50ετών ήταν σταθερή σε λευκές γυναίκες και μειωμένη κατά περίπου 3% ανά έτος σε γυναίκες μαύρης φυλής, ενώ σε γυναίκες άνω των 50 ετών, μειώθηκε περίπου 2% σε λευκές και 4% σε γυναίκες μαύρης φυλής.<sup>14</sup> Ωστόσο, αυξημένη κατά 5% φαίνεται να είναι η επίπτωση της νόσου στην Αγγλία ενώ μελλοντικά έως το 2035, η επίπτωση υπολογίζεται να αυξηθεί 43% περίπου, 17 νέα περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες.

Υπολογίζονται 4.210 θάνατοι από καρκίνο τραχήλου το 2017 στις ΗΠΑ.<sup>14</sup> Όπως και η επίπτωση έτσι και η θνητότητα το 2014 μειώθηκε σχεδόν στο μισό (2.3 ανά 100.000, 2014) από το 1975 (5.6 ανά 100.00) λόγω της πρώιμης διάγνωσης του καρκίνου μέσω του τεστ παπ. Από το 2005-2014 η θνητότητα παρέμεινε σταθερή μεταξύ γυναικών νεότερων από 50 έτη ενώ μειώθηκε κατά 0.9% ανά έτος σε γυναίκες άνω των 50 ετών.<sup>14</sup>

Στην Αγγλία, 870 θάνατοι συμβαίνουν από τη νόσο ετησίως, δηλαδή 2 καθημερινώς. Οι θάνατοι από καρκίνο τραχήλου αποτελούν το 1% των θανάτων που αφορούν γυναίκες στην Αγγλία και υπολογίζεται πως το 2035 η θνητότητα θα μειωθεί κατά 7% με 3 θανάτους ανά 100.000 γυναίκες.<sup>25</sup>

Κατά μέσο όρο, η πενταετής επιβίωση αγγίζει το 69% σε γυναίκες λευκής φυλής και 57% στη μαύρη φυλή.<sup>14</sup> Σχεδόν 9 στις 10 διαγνωσμένες γυναίκες ηλικίας 15-39 ετών επιβιώνουν για ≥5 έτη, συγκριτικά με το ένα τέταρτο των γυναικών που επιβιώνουν, ηλικίας >80 ετών. Όταν η διάγνωση τεθεί σε αρχικό στάδιο, 91% των γυναικών θα επιζήσουν ενώ 57% και 17% επιβίωση για γυναίκες με τοπικές και απομακρυσμένες μεταστάσεις αντιστοίχως.<sup>25,14</sup> Ωστόσο, τα ποσοστά επιβίωσης ποικίλουν και είναι χαμηλά σε χώρες όπως Πολωνία, Ρωσία, Βουλγαρία, Λετονία, Ιρλανδία, Σλοβακία, Γαλλία και Ηνωμένο Βασίλειο.

### 3.4.2 Ιστοπαθολογικοί Τύποι

Όλοι οι όγκοι πρέπει να αποδειχθούν μικροσκοπικά. Οι όγκοι θα ταξινομηθούν ως τραχηλικά καρκινώματα εάν η πρωταρχική βλάβη βρίσκεται εντός του τραχήλου. Όλοι οι ιστολογικοί τύποι πρέπει να συμπεριληφθούν. Οι ιστοπαθολογικοί τύποι είναι οι ακόλουθοι:

- Πλακώδες καρκίνωμα (κερατινοποιημένο, μη κερατινοποιημένο, θηλώδες)
- Ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα
- Αδενοκαρκίνωμα εκ διαυγών κυττάρων
- Αδενοπλακώδες καρκίνωμα
- Αδενοκυστικό καρκίνωμα
- Μικροκυτταρικό καρκίνωμα
- Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα

### 3.4.3 Ιστοπαθολογική διαβάθμιση

- Gx: η διαβάθμιση δεν μπορεί να εκτιμηθεί
- G1: καλώς διαφοροποιημένος όγκος
- G2: μέτρια διαφοροποιημένος όγκος
- G3: κακώς διαφοροποιημένος όγκος

### 3.4.4 Αιτιολογία

Τα αίτια του καρκίνου του τραχήλου δεν είναι σαφή. Ωστόσο, διάφοροι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης της νόσου. Οι πλειοψηφία των τραχηλικών καρκίνων οφείλεται σε εμμένουσα λοίμωξη από συγκεκριμένους τύπους HPV ιού. Όμως, οι HPV λοιμώξεις είναι συχνές σε υγιείς γυναίκες και σπανίως μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο. Όπως οι γυναίκες με έναρξη σεξουαλικής δραστηριότητας σε μικρή ηλικία και εναλλαγή πολλών ερωτικών συντρόφων βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο HPV λοίμωξης και καρκίνου του τραχήλου, έτσι και γυναίκες που έχουν μόνο έναν ερωτικό σύντροφο, ενέχουν αυξημένο κίνδυνο HPV λοίμωξης. Αρκετοί παράγοντες είναι γνωστό πως αυξάνουν τις πιθανότητες εμμένουσας HPV λοίμωξης και συνεπεία αυτού καρκίνο, όπως το κάπνισμα, η ανοσοκαταστολή, η πολυτοκία καθώς και η μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών δισκίων.

### 3.4.5 Συμπτωματολογία

Μη διηθητικές τραχηλικές βλάβες είναι συχνά ασυμπτωματικές. Μόλις τα ανώμαλα τραχηλικά κύτταρα μετατραπούν σε καρκινικά και διηθήσουν πέραξ ιστούς, το πιο κοινό σύμπτωμα είναι η ανώμαλη κολπική αιμόρροια, η οποία μπορεί να εμφανισθεί στο διάστημα μεταξύ φυσιολογικής εμμήνου ρύσεως ή μετά τη σεξουαλική επαφή, κατά τη διάρκεια του μπάνιου ή μετά από εξέταση. Πιθανό, επίσης, σύμπτωμα αποτελεί η μηνορραγία, με αυξημένη ποσότητα αίματος ή μεγαλύτερη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως. Μετεμμηνοπαυσιακή μητρορραγία και δυσπαρεύνια, ίσως, εμφανισθούν.

### 3.4.6 Μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου (screening)

Η Αμερικανική Αντικαρκινική Ένωση συστήνει για την πρόωμη ανίχνευση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε ασυμπτωματικές γυναίκες που ενέχουν το μέσο κίνδυνο, τα εξής:

Women, ages 21-29	Pap test	Screening should be done every 3 years with conventional or liquid-based Pap tests.
Women, ages 30-65	Pap test & HPV DNA test	Screening should be done every 5 years with both the HPV test and the Pap test (preferred), or every 3 years with the Pap test alone (acceptable).
Women, ages 66+	Pap test & HPV DNA test	Women ages 66+ who have had $\geq 3$ consecutive negative Pap tests or $\geq 2$ consecutive negative HPV and Pap tests within the past 10 years, with the most recent test occurring in the past 5 years should stop cervical cancer screening.
Women who have had a total hysterectomy		Stop cervical cancer screening.

American Cancer Society

### 3.4.7 Πρόληψη

Ο εμβολιασμός κατά του HPV ιού είναι διαθέσιμος για ηλικίες 9-26 ετών για να προστατεύσει εναντίον των πιο κοινών τύπων του ιού που προκαλούν καρκίνο του τραχήλου. Τον Οκτώβριο του 2016, αναπροσαρμόστηκε η δοσολογία του εμβολίου που αφορά ηλικίες 9-14 ετών, από τρεις δόσεις σε δύο, ενώ για ηλικίες 15-26 ετών απαιτούνται, ακόμη, τρεις δόσεις για πλήρη προστασία. Το 2015 στην Αμερική εμβολιάστηκε μόλις το 42% των έφηβων κοριτσιών συγκριτικά με το 77% στην Αυστραλία.

Τα εμβόλια αυτά δεν μπορούν να προστατεύσουν όταν βλάβες έχουν ήδη εγκατασταθεί ούτε να προστατεύσουν ενάντιον όλων των τύπων του ιού, για το λόγο αυτό, εμβολιασμένες γυναίκες θα πρέπει να συνεχίσουν να εξετάζονται για καρκίνο τραχήλου. Το screening μπορεί να αποτρέψει τον καρκίνο, ανιχνεύοντας προκαρκινικές αλλοιώσεις που επιδέχονται θεραπείας. Καθώς ο πληθυσμιακός έλεγχος έγινε πιο συχνός, οι προκαρκινικές αλλοιώσεις ανιχνεύονται πολύ συχνότερα από τον διηθητικό καρκίνο. Το τεστ Παπανικολάου είναι μια απλή μέθοδος στην οποία μικρό δείγμα κυττάρων λαμβάνεται από τον τράχηλο και εξετάζεται στο μικροσκόπιο. Το HPV τεστ μπορεί να αναγνωρίσει γυναίκες σε κίνδυνο για έναν τύπο καρκίνου, το αδενοκαρκίνωμα που συχνά διαφεύγει από το παπ τεστ και αντιστοιχεί στο 28% των περιστατικών στις Ηνωμένες Πολιτείες.

### 3.4.8 Διάγνωση

Η κλινική εξέταση μπορεί να δώσει ενδείξεις για την ύπαρξη καρκίνου τόσο κατά την επισκόπηση όσο και κατά την ψηλάφηση του τραχήλου. Η διήθηση των παραμητρίων μπορεί να διαπιστωθεί με την αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση, η οποία για τις περιπτώσεις του καρκίνου αυτού, θα πρέπει να γίνεται και από το ορθό. Οριστικά, η διάγνωση θα τεθεί με τη θετική κυτταρολογική εξέταση, την κολποσκόπηση και την κωνοειδή εκτομή, σε περιπτώσεις μη ορατής κλινικής εικόνας (στάδιο Ia), δηλαδή με τη βιοψία και την ιστολογική εξέταση.

### 3.4.9 Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την αντιμετώπισή του και γίνεται με την κλινική εξέταση. Χρησιμοποιείται η ταξινόμηση που έχει προταθεί από τη FIGO, 2009. Το στάδιο 0 δεν περιλαμβάνεται πλέον στη νέα ταξινόμηση.<sup>29</sup>

Cancer of the cervix uteri.

Stage	Description
I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the uterine corpus should be disregarded).
IA	Invasive cancer identified only microscopically. (All gross lesions even with superficial invasion are Stage IB cancers.) Invasion is limited to measured stromal invasion with a maximum depth of 5 mm and no wider than 7 mm.
IA1	Measured invasion of stroma ≤ 3 mm in depth and ≤ 7 mm width.
IA2	Measured invasion of stroma > 3 mm and < 5 mm in depth and ≤ 7 mm width.
IB	Clinical lesions confined to the cervix, or preclinical lesions greater than stage IA.
IB1	Clinical lesions no greater than 4 cm in size.
IB2	Clinical lesions > 4 cm in size.
II	The carcinoma extends beyond the uterus, but has not extended onto the pelvic wall or to the lower third of vagina.
IIA	Involvement of up to the upper 2/3 of the vagina. No obvious parametrial involvement.
IIA1	Clinically visible lesion ≤ 4 cm
IIA2	Clinically visible lesion > 4 cm
IIB	Obvious parametrial involvement but not onto the pelvic sidewall.
III	The carcinoma has extended onto the pelvic sidewall. On rectal examination, there is no cancer free space between the tumor and pelvic sidewall. The tumor involves the lower third of the vagina. All cases of hydronephrosis or non-functioning kidney should be included unless they are known to be due to other causes.
IIIA	Involvement of the lower vagina but no extension onto pelvic sidewall.
IIIB	Extension onto the pelvic sidewall, or hydronephrosis/non-functioning kidney.
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has clinically involved the mucosa of the bladder and/or rectum.
IVA	Spread to adjacent pelvic organs.
IVB	Spread to distant organs.

Η λεπτομερής κλινική εξέταση επιβάλλεται για να παρέχει πληροφορίες για την ταξινόμηση κατά FIGO και σπανίως απαιτείται αναισθησία. Όταν υπάρχει αμφιβολία σε ποιο στάδιο να ταξινομηθεί ένας όγκος, είναι υποχρεωτική η κατάταξη στο πιο πρώιμο στάδιο. Οι ακόλουθες εξετάσεις επιτρέπονται για τον καθορισμό της σταδιοποίησης: ψηλάφηση, επισκόπηση, κολποσκόπηση, ενδοτραχηλική απόξεση, υστεροσκόπηση, κυστεοσκόπηση, ορθοσιγμοειδοσκόπηση, ενδοφλέβια πυελογραφία, υπερηχογράφημα νεφρών και ακτινογραφία πνευμόνων και σκελετού. Οι εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν γενική αίματος, νεφρική και ηπατική λειτουργία.

Η διάγνωση σταδίου IA1 και IA2 πρέπει να στηρίζεται σε μικροσκοπική εξέταση αφαιρεθέντος ιστού, προτιμάται η κωνοειδής εκτομή, που πρέπει να περιλαμβάνει όλη τη βλάβη. Το βάθος διήθησης δεν πρέπει να ξεπερνάει τα 5 mm από τη βασική στιβάδα του επιθηλίου και η οριζόντια τομή, δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 7 mm. Η ύπαρξη αγγείωσης, φλεβών ή λεμφαγγείων, δε μεταβάλλει το στάδιο αλλά πρέπει να καταγραφεί διότι ίσως επηρεάζει την επιλογή της θεραπείας. Μακροσκοπικές εμφανείς βλάβες και εκείνες με μεγαλύτερες διαστάσεις, θεωρούνται στάδιο IB. Κλινικά είναι αδύνατο να διαγνωσθεί εάν ο καρκίνος του τραχήλου έχει επεκταθεί στο σώμα της μήτρας. Η επέκταση, λοιπόν, στο σώμα της μήτρας αγνοείται για λόγους σταδιοποίησης.

Η διάγνωση σταδίου IA1 και IA2 μπορεί να τεθεί μόνο από την κωνοειδή εκτομή με υγιή όρια ιστού ή από το παρασκευάσμα μετά από τραχηλεκτομή ή υστερεκτομή. Εάν τα όρια της κωνοειδούς εκτομής είναι θετικά για ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN) III ή διηθητικό καρκίνο, μία δεύτερη κωνοειδής εκτομή πρέπει να επαναληφθεί ή η ασθενής να αντιμετωπισθεί ως στάδιο IB1.<sup>30</sup>

Ορατές βλάβες απαιτούν βιοψία για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση καρκίνου τραχήλου. Μια ασθενής με έναν όγκο που έχει επεκταθεί στα παραμήτρια αλλά έχει ανέπαφο το πυελικό τοίχωμα, θεωρείται σταδίου IIB. Σταδίου III γυναίκες είναι εκείνες στις οποίες η νόσος έχει επεκταθεί και στο πυελικό τοίχωμα. Η παρουσία υδρονέφρωσης ή μη λειτουργικότητα ενός ή και των δύο νεφρών ως αποτέλεσμα απόφραξης των ουρητήρων από τον καρκίνο, ταξινομούνται ως στάδιο III.

Σε περιπτώσεις μεγάλων, διηθητικών όγκων, ακτινογραφία θώρακος και εκτίμηση υδρονέφρωσης (με υπερηχογράφημα νεφρών, ενδοφλέβια πυελογραφία, υπολογιστική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία) είναι αναγκαία. Η ουροδόχος κύστη και το ορθό πρέπει, επίσης, να εκτιμώνται με κυστεοσκόπηση και ορθοσιγμοειδοσκόπηση μόνο εάν η ασθενής είναι συμπτωματική. Κυστεοσκόπηση συστήνεται και σε περιπτώσεις ενδοτραχηλικού καρκίνου με βαρελοειδή μορφολογία και σε περιπτώσεις που ο όγκος έχει διηθήσει το πρόσθιο κοιλικό τοίχωμα. Η υποψία επέκτασης της νόσου σε ουροδόχο κύστη ή ορθό, πρέπει να επιβεβαιώνεται με λήψη βιοψίας και ιστολογική εξέταση. Ο καρκίνος αυτός θεωρείται σταδίου IV.

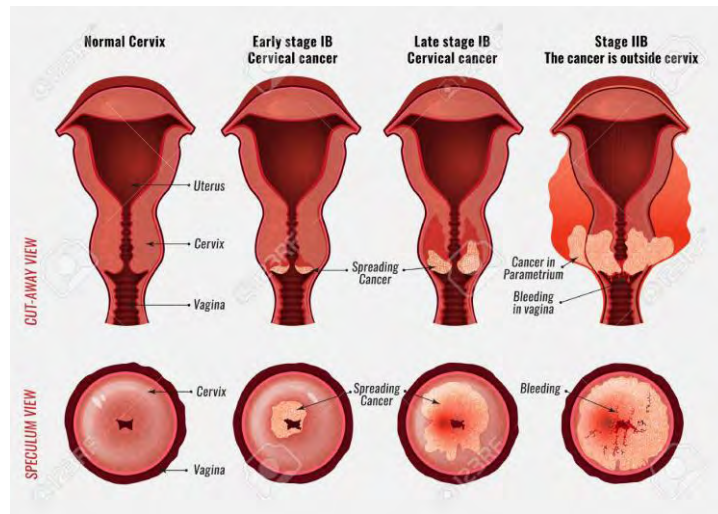
Η απεικονιστική εξέταση είναι επιπρόσθετη της κλινικής και επιτρέπει την αναγνώριση προγνωστικών παραγόντων και να βοηθήσει στην επιλογή κατάλληλης θεραπείας. Η μαγνητική τομογραφία παρέχει καλύτερη εκτίμηση για πρωτοπαθείς όγκους >10 mm, όμως δεν είναι υποχρεωτική.<sup>31-35</sup>

Επιπλέον, υπολογιστική τομογραφία, CT και/ή μαγνητική τομογραφία, MRI και/ή PET σπινθηρογράφημα παρέχουν πληροφορίες για την κατάσταση των λεμφαδένων ή συστηματική επέκταση, αλλά δεν είναι, όπως προαναφέρθηκε, υποχρεωτικές. Συγκρίνοντας με CT και MRI, η PET-CT είναι πιο ακριβής απεικονιστική μέθοδος ανίχνευσης λεμφαδενικών μεταστάσεων μεγαλύτερων από 10mm.<sup>32,36-39</sup>

Τέλος, συγκρίνοντας με την ακτινολογική εκτίμηση, η χειρουργική επέμβαση είναι πιο ακριβής ως προς την εκτίμηση πάρα-αορτικής λεμφαδενικής νόσου.<sup>40,41</sup> Σε ασθενείς με



προχωρημένη νόσο, η λαπαροσκοπική σταδιοποίηση των πάρα-αορτικών λεμφαδένων επιτρέπει πιο στοχευμένη θεραπεία.<sup>42</sup> Καμία μεταβολή δεν παρατηρείται στην επιβίωση. Ωστόσο, η χειρουργική εκτομή των πάρα-αορτικών λεμφαδένων προμηνύει καλύτερη πρόγνωση από τον αποκλεισμό του μόνο μέσω απεικονιστικής μεθόδου.<sup>43</sup>



#### 3.4.10 Θεραπευτική προσέγγιση

Η θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του τραχήλου που ακολουθεί ορίζεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Γυναικολογικής Ογκολογίας του 2017.

##### Διαχείριση νόσου σταδίου T1A1

Η διαχείριση των ασθενών αυτών πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως της ηλικίας, της επιθυμίας για διατήρησης γονιμότητας και της παρουσίας ή όχι λεμφαγγειακής διήθησης (lymphovascular space involvement). Επί θετικών ορίων εκτομής, μία δεύτερη κωνοειδής εκτομή πρέπει να διενεργείται για να αποκλείσει πιο εκτεταμένη διηθητική βλάβη. Λεμφαδενική σταδιοποίηση δεν ενδείκνυται αλλά μπορεί να αποτελέσει επιλογή σε LVSI θετικές ασθενείς. Η βιοψία φρουρού λεμφαδένα (χωρίς επιπρόσθετη λεμφαδενική εκτομή) είναι αποδεκτή μέθοδος λεμφαδενικής σταδιοποίησης. Η κωνοειδής εκτομή θεωρείται οριστική θεραπεία καθώς η υστερεκτομή δε βελτιώνει την έκβαση. Ριζικές χειρουργικές επεμβάσεις όπως ριζική υστερεκτομή αποτελούν υπέρμετρη θεραπεία για ασθενείς αυτού του σταδίου.

##### Διαχείριση νόσου σταδίου T1A2

Κωνοειδής εκτομή ή απλή υστερεκτομή αποτελεί επαρκή θεραπεία. Δεν ενδείκνυται εκτομή των παραμητρίων. Λεμφαδενική σταδιοποίηση σε LVSI θετικές ασθενείς πρέπει να εκτελείται. Αποδεκτή είναι βιοψία μόνο λεμφαδένα φρουρού. Σε συντηρητική αντιμετώπιση σταδίου T1A δε συστήνεται ως θεραπεία η υστερεκτομή.

##### Διαχείριση σταδίων T1B1 / T2A1

Ο συνδυασμός ριζικής επέμβασης και ακτινοθεραπείας πρέπει να αποφεύγεται λόγω των υψηλότερων ποσοστών θνητότητας που εμφανίζει.

- ο Αρνητικός έλεγχος σταδιοποίησης λεμφαδένων
- Ριζική υστερεκτομή από γυναικολόγο-ογκολόγο είναι η θεραπεία εκλογής.
- Προτιμάται η ελάχιστη παρέμβαση. Συστηματική πυελική λεμφαδενεκτομή είναι η κύρια μέθοδος σταδιοποίησης των λεμφαδένων. Η βιοψία λεμφαδένα φρουρού

συστήνεται σθεναρά. Η διεγχειρητική εκτίμηση της κατάστασης των λεμφαδένων με ταχεία βιοψία πρέπει να διενεργείται. Όλοι οι λεμφαδένες φρουροί που έχουν αφαιρεθεί αμφοτερόπλευρα καθώς και οι ύποπτοι λεμφαδένες πρέπει να στέλνονται για ταχεία βιοψία. Σε περίπτωση μη ανίχνευσης λεμφαδένα φρουρού, η διεγχειρητική εκτίμηση πυελικών λεμφαδένων πρέπει να εκτιμάται. Εάν η διεγχειρητική αξιολόγηση λεμφαδένων είναι αρνητική ή δεν έχει πραγματοποιηθεί, ο συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός θα πρέπει να διενεργείται. Αυτός πρέπει να περιλαμβάνει την απομάκρυνση λεμφικού ιστού από περιοχές με την πιο συχνή εμφάνιση θετικών λεμφαδένων, δηλαδή της περιοχής του θυρεοειδούς νεύρου και των αγγείων, αφαίρεση λεμφαδένων των έξω λαγονίων, έσω λαγονίων και κοινών λαγονίων αγγείων και την αφαίρεση προιερών λεμφαδένων.

Οι ωοθήκες πρέπει να διατηρούνται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πλακώδες και συνήθους τύπου (HPV σχετιζόμενο) αδενοκαρκίνωμα. Η αμφοτερόπλευρη σαλπινγεκτομή πρέπει να εκτιμάται ως ενδεχόμενο. Εάν η ανάμειξη των λεμφαδένων ανιχνευθεί διεγχειρητικά καθώς και μάκρο ή μικρο μεταστάσεις γίνουν εμφανείς, ο επιπλέον λεμφαδενικός καθαρισμός και η ριζική υστερεκτομή πρέπει να αποφεύγονται. Χήμειο-ακτινοθεραπεία είναι η επιλογή για τις γυναίκες αυτές. Ο πάρα-αορτικός λεμφαδενικός καθαρισμός, έως το ύψος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας, ίσως πραγματοποιηθεί για λόγους σταδιοποίησης της νόσου.

Εάν υπάρχουν γνωστοί παράγοντες κινδύνου (μέγεθος όγκου  $\geq 2\text{cm}$ , LVSI +) κατά τη διάγνωση, οι οποίοι απαιτούν επικουρική θεραπεία, η χήμειο-ακτινοθεραπεία και η βραχυθεραπεία μπορούν να προηγηθούν της ριζικής υστερεκτομής.

- Θετικός έλεγχος σταδιοποίησης λεμφαδένων  
Σε ασθενείς με θετικούς πυελικούς λεμφαδένες στον απεικονιστικό έλεγχο, προτείνεται χήμειο-ακτινοθεραπεία. Ογκομείωση ύποπτων λεμφαδένων πρέπει να εκτιμάται ως επιλογή.

#### Διαχείριση σταδίων T2B, T3A, T3B και T4

Στα στάδια αυτά εφαρμόζεται μόνο ακτινοθεραπεία, η οποία περιλαμβάνει ενδοκολπική και ενδοτραχηλική ακτινοβολία καθώς και την εξωτερική πυελική ακτινοβολία.

### **3.5 Καρκίνος Ωοθηκών**

#### **3.5.1 Επιδημιολογία**

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι ο έκτος πιο συχνός καρκίνος μεταξύ γυναικών στην Ευρώπη με περισσότερα από 65.000 περιστατικά το 2012.<sup>27</sup> Γενικά, στην Ευρώπη εμφανίζονται τα υψηλότερα ποσοστά ωοθηκικού καρκίνου<sup>44</sup> με κυρίαρχες τις Ανατολικές και Βόρειες χώρες και με χαμηλότερα ποσοστά ακολουθούν οι Νότιες χώρες.<sup>14</sup> Εμφανίζει υψηλότερη συχνότητα συνήθως σε ηλικίες 75-79 ετών (2013-2015).

Εκτιμώνται 7.400 νέα περιστατικά ετησίως στο Ηνωμένο Βασίλειο που αντιστοιχεί σε 20 γυναίκες ανά έτος. Το 2015, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής 21.429 νέα περιστατικά και



22.400 κατά το 2017 <sup>15</sup> καταγράφηκαν και 13.920 γυναίκες απεβίωσαν. Για κάθε 100.000 γυναίκες, 11 νέα περιστατικά καταγράφονται και επτά γυναίκες καταλήγουν από τη νόσο.<sup>4,5</sup> Την τελευταία δεκαετία, η επίπτωση της νόσου φαίνεται να μειώνεται κατά 5% στις γυναίκες της Αγγλίας. Μέχρι το 2035, εκτιμάται να μειωθεί περισσότερο κατά 15%, περίπου 32 περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες.

6 στους 10 ωοθηκικούς καρκίνους, διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο στην Αγγλία (2010-2014). Τις τελευταίες δύο δεκαετίες η επίπτωση του καρκίνου των ωοθηκών φαίνεται να έχει μειωθεί κατά 1% περίπου ανά έτος σε λευκές γυναίκες και κατά 0.4% ανά έτος σε γυναίκες μαύρης φυλής.<sup>14</sup>

Υπολογίζονται 14.080 θάνατοι από καρκίνο ωοθηκών το 2017. Ο καρκίνος των ωοθηκών ευθύνεται για το 5% των θανάτων μεταξύ γυναικών και κατέχει την 6<sup>η</sup> θέση στις αιτίες θανάτου μεταξύ γυναικών του Ηνωμένου Βασιλείου με 4.200 θανάτους το 2016, προκαλώντας τους περισσότερους θανάτους από κάθε άλλο γυναικολογικό καρκίνο.<sup>15</sup> Η θνητότητα είναι αυξημένη σε γυναίκες ηλικίας 85-89 ετών. Την τελευταία δεκαετία, η θνητότητα μειώθηκε κατά 17% στις γυναίκες στο Ηνωμένο Βασίλειο. Εκτιμάται έως το 2035, η θνητότητα να μειωθεί περισσότερο, κατά 37%, περίπου 10 θανάτους ανά 100.000 γυναίκες. Από το 2005-2014 μειώθηκε 2% περίπου ανά έτος για τις λευκές γυναίκες και 1% για τις γυναίκες μαύρης φυλής.<sup>15</sup>

Στην Ευρώπη, το ένα τρίτο των γυναικών που διαγνώστηκαν με καρκίνο ωοθηκών, αναμένεται να επιβιώσει 5 έτη μετά.<sup>14</sup> Υπάρχει ποικιλία στα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης μεταξύ των χωρών της Ευρώπης με τις Ανατολικές χώρες και το Ηνωμένο Βασίλειο να κρατούν τα πιο χαμηλά ποσοστά.<sup>8</sup> Η πενταετής επιβίωση για τον καρκίνο των ωοθηκών είναι σχετικά χαμηλή (46%), διότι οι περισσότερες ασθενείς, 60%, διαγιγνώσκονται με νόσο προχωρημένου σταδίου, για τις οποίες η επιβίωση είναι περίπου 29%. Για το 15% των ασθενών με εντοπισμένη νόσο, η πενταετής επιβίωση αγγίζει το 92%. Η επιβίωση, επίσης, ποικίλει ανάλογα με την ηλικία, με τις γυναίκες <45 ετών να έχουν αυξημένες πιθανότητες για 5-ετή επιβίωση, 77% έναντι του 20% των γυναικών >75 ετών.

### 3.5.2 Ιστοπαθολογικοί Τύποι

Η πλειοψηφία των περιστατικών ωοθηκικού καρκίνου αποτελεί καρκίνους επιθηλιακής προέλευσης. Η FIGO (international Federation of Gynecology and Obstetrics) εγκρίνει την ιστοπαθολογική ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO). Προτείνεται πως όλοι οι όγκοι των ωοθηκών θα ταξινομούνται όπως εξηγείται ακολούθως.

Η ιστοπαθολογική τους ταξινόμηση έχει ως εξής:

- Ορώδεις όγκοι
- Βλεννώδεις όγκοι
- Ενδομητριοειδείς όγκοι
- Όγκοι εκ διαυγών κυττάρων
- Brenner tumors
- Αδιαφοροποίητα καρκινώματα
- Μεικτοί επιθηλιακοί όγκοι (αυτοί οι όγκοι συντίθενται από δύο περισσότερους από τους πέντε κύριους τύπους επιθηλιακών όγκων)

### 3.5.3 Ιστοπαθολογική Διαβάθμιση

Οι επιθηλιακοί όγκοι της ωοθήκης ταξινομούνται επιπλέον από την ιστολογική τους διαβάθμιση (staging), η οποία σχετίζεται με την πρόγνωση της νόσου. Το σύστημα αυτό δεν εφαρμόζεται στους μη επιθηλιακούς όγκους <sup>45</sup>. Για τα μη ορώδη καρκινώματα (κυρίως ενδομητριοειδή και βλεννώδη), η σταδιοποίηση είναι ίδια με αυτή των καρκινωμάτων της μήτρας που βασίζεται στην αρχιτεκτονική με μία επιπλέον αναβάθμιση εάν υπάρχει εμφανής πυρηνική ατυπία, ως εξής:

- Gx: η διαβάθμιση δεν μπορεί να εκτιμηθεί
- G1: καλώς διαφοροποιημένος όγκος
- G2: μέτρια διαφοροποιημένος όγκος
- G3: πτωχά διαφοροποιημένος όγκος

Τα ορώδη καρκινώματα είναι τα πιο συχνά. Ταξινομούνται σε ένα σύστημα με δύο στάδια ανάλογα με τη βιολογία τους. Το υψηλής διαφοροποίησης ορώδες καρκίνωμα (high-grade serous carcinoma) περιλαμβάνει την κλασική εμφάνιση με στέρα ενδομητριοειδή στοιχεία και εμφανίζει μεγάλη συχνότητα μεταλλάξεων του TP53. Το χαμηλής διαφοροποίησης ορώδες καρκίνωμα (low-grade serous carcinoma) συνδέεται συχνά με οριακής κακοήθειας όγκους και εμφανίζει μεταλλάξεις στα BRAF και KRAS γονίδια.

Οι μη επιθηλιακοί όγκοι της ωοθήκης, παρόλο που δεν είναι συχνοί, είναι εξαιρετικά σημαντικοί. Αυτοί περιλαμβάνουν κοκκιοκυτταρικούς όγκους (προερχόμενοι από το στρώμα), όγκους εκ γεννητικών κυττάρων, σαρκώματα και λεμφώματα.

### 3.5.4 Αιτιολογία

Άγνωστα κατά κύριο λόγο παραμένουν τα αίτια του ωοθηκικού καρκίνου. Κάποιοι παράγοντες κινδύνου μπορεί να είναι <sup>46</sup>:

- Ιστορικό καρκίνου μαστού
- BRCA γονίδια
- Φλεγμονώδης νόσος πυέλου
- Σύνδρομο Lynch
- Πρώιμη εμμηναρχή και όψιμη εμμηνόπαυση
- Ατοκία
- Μακροχρόνια χορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (όμως, τα αντισυλληπτικά δισκία φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο)
- Οικογενειακό ιστορικό (μητέρα ή αδερφή) με καρκίνο ωοθηκών
- Παχυσαρκία
- Κάπνισμα

### 3.5.5 Συμπτωματολογία

Τα συμπτώματα του καρκίνου της ωοθήκης δεν είναι ειδικά. Λόγω της ευρυχωρίας της περιτοναϊκής κοιλότητας, είναι δυνατόν ο καρκίνος της ωοθήκης ως όγκος να αυξηθεί σε αρκετά μεγάλο μέγεθος πριν διαγνωσθεί. Σε ορισμένες τέτοιες περιπτώσεις, αίσθημα διόγκωσης της κοιλίας, κοιλιακή δυσφορία, ελαφρά κοιλιακά άλγη ή και συχνοουρία από την πίεση της ουροδόχου κύστεως είναι μερικά από τα συμπτώματα. Σε προχωρημένες καταστάσεις δύναται να αναπτυχθεί ασκίτης, οπότε η δυσφορία γίνεται εντονότερη. Σε άλλες περιπτώσεις, όπως σε όγκους που παράγουν ορμόνες, μπορεί σε παιδιά να εμφανισθεί πρόωμη ήβη και σε μεγαλύτερες γυναίκες λειτουργική μητρορραγία ή δευτεροπαθής αμηνόρροια, ανάλογα με το σε ποια ηλικία αναπτύσσεται ο όγκος, ενώ σπανιότερα, εάν ο όγκος παράγει ανδρογόνα, θα εμφανισθεί υπερτρίχωση και αρρενοποίηση.<sup>47-49</sup>

### 3.5.6 Μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου (screening)

Για τη δεδομένη στιγμή, δεν υπάρχει κάποια προτεινόμενη μέθοδος πληθυσμιακού ελέγχου για την πρόωμη ανίχνευση μια γυναίκας υψηλού κινδύνου. Ο συνδυασμός της κλινικής εξέτασης της πυέλου και του διακολπικού υπερηχογραφήματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εκτιμήσει συμπτωματικές γυναίκες αλλά μερικές φορές, περιστασιακά, μπορεί να ανιχνεύσει τον καρκίνο, ιδίως όταν η νόσος είναι προχωρημένη. Για τις γυναίκες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, συστήνεται λεπτομερής κλινική εξέταση σε συνδυασμό με διακολπικό υπερηχογράφημα και μέτρηση του καρκινικού δείκτη ca 125. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη θνητότητα όταν χρησιμοποιείται ως πληθυσμιακός έλεγχος σε όλες τις γυναίκες.

### 3.5.7 Πρόληψη

Σε γυναίκες αυξημένου κινδύνου, συστήνεται η αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή, καθώς αποτελεί το μόνο αποτελεσματικό τρόπο μείωσης της θνησιμότητας στις γυναίκες αυτές.<sup>36-37</sup> <sup>ΦΙΓΟ</sup> Ένα ενημερωτικό φυλλάδιο του Αμερικάνικου Κολεγίου Μαιευτήρων – Γυναικολόγων (ACOG), προτείνει, ως μέθοδο μείωσης του κινδύνου για εμφάνιση υψηλής διαφοροποίησης ορώδες καρκίνωμα, αμφοτερόπλευρη σαλπινγεκτομή για τις χαμηλού κινδύνου γυναίκες που κλινικά ενδείκνυνται για υστερεκτομή και επιθυμούν να διατηρήσουν τις ωοθήκες τους.<sup>50</sup>

### 3.5.8 Διάγνωση

Λεπτομερές ατομικό ιστορικό πρέπει να καταγράφεται για να διαφανούν πιθανοί παράγοντες κινδύνου όπως ιστορικό καρκίνου μαστού ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου ωοθηκών. Ακολουθώντας, λεπτομερής φυσική εξέταση που περιλαμβάνει εξέταση μαστών, πυέλου και ορθού πρέπει να εφαρμόζεται.<sup>51</sup> Περίπου τα 2/3 των επιθηλιακών όγκων είναι σταδίου III ή IV κατά τη διάγνυσή τους.

Βιοδείκτες όπως η ανθρώπινη γοναδοτροφίνη (hCG) και η άλφα φετοπρωτεΐνη (AFP) πρέπει να πραγματοποιούνται για να αποκλεισθεί όγκος εκ γεννητικών κυττάρων σε νέες ασθενείς με πυελική μάζα και ύποπτη αύξηση του μεγέθους της ωοθήκης.

Προεγχειρητικά, ακτινογραφία θώρακος για να καταδείξει πλευρική συλλογή και υπολογιστική τομογραφία, CT scan άνω και κάτω κοιλίας πρέπει να πραγματοποιούνται για να διαγνωσθεί την επέκταση της νόσου. Ωστόσο, η απουσία ευρημάτων συμβατών με ενδοπεριτοναική επέκταση, δεν αντικαθιστά τη χειρουργική επέμβαση με λαπαροτομία για σταδιοποίηση. Καρκινικοί δείκτες όπως το CA 125 και το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο, CEA, θα πρέπει να εφαρμόζονται.<sup>51</sup> Επιθηλιακός όγκος ωοθήκης θα πρέπει να είναι η πιο κοινή διάγνωση σε αυξημένα επίπεδα του CA 125. Σε πρωτοπαθή καρκίνο στομάχου ή παχέος εντέρου με αυξημένη τιμή CEA τίθεται η υποψία μεταστατικού καρκίνου της ωοθήκης. Μαστογραφία και κολονοσκόπηση, επίσης, επιβάλλονται σε γυναίκες μέσης ηλικίας και σε αυτές με συμπτώματα από την κοιλία.<sup>51</sup>

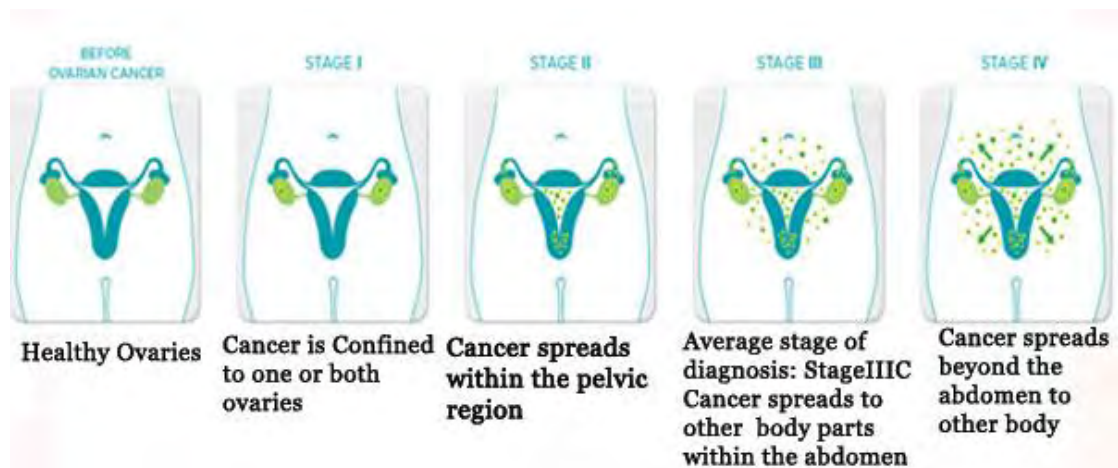
Οι παρακάτω παράγοντες δείχνουν την ύπαρξη κακοήθειας και είναι χρήσιμες για την κλινική εκτίμηση της μάζας:

- Ηλικία της ασθενούς (νέες γυναίκες για όγκους εκ γεννητικών κυττάρων και μεγαλύτερες γυναίκες για επιθηλιακούς όγκους)
- Αμφοτερόπλευρη μάζα
- Κλινικά συμπαγής μάζα
- Ασκίτης
- Υπερηχογραφικά ευρήματα
- Ευρήματα στην CT μεταστατικών λεμφαδένων
- Αυξημένες τιμές καρκινικών δεικτών

### 3.5.9 Σταδιοποίηση

Ακολουθεί η σταδιοποίηση του καρκίνου των ωοθηκών κατά FIGO, αναθεωρημένα το 2014. Η ταξινόμηση αυτή, βασίζεται κυρίως σε ευρήματα που προκύπτουν μετά τη χειρουργική επέμβαση.

<b>Stage I. Tumor confined to ovaries or fallopian tube(s)</b> <b>T1-N0-M0</b> IA: tumor limited to one ovary (capsule intact) or fallopian tube; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings <b>T1a-N0-M0</b> IB: tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings <b>T1b-N0-M0</b> IC: tumor limited to one or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following: IC1: surgical spill <b>T1c1-N0-M0</b> IC2: capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface <b>T1c2-N0-M0</b> IC3: malignant cells in the ascites or peritoneal washings <b>T1c3-N0-M0</b>
<b>Stage II. Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or primary peritoneal cancer</b> <b>T2-N0-M0</b> IIA: extension and/or implants on uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries <b>T2a-N0-M0</b> IIB: extension to other pelvic intraperitoneal tissues <b>T2b-N0-M0</b>
<b>Stage III. Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes, or primary peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes</b> <b>T1/T2-N1-M0</b> IIIA1: positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven); IIIA1(i): Metastasis up to 10 mm in greatest dimension IIIA1(ii): Metastasis more than 10 mm in greatest dimension IIIA2: microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes <b>T3a2-N0/N1-M0</b> IIB: macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis up to 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes <b>T3b-N0/N1-M0</b> IIIC: macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis more than 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ) <b>T3c-N0/N1-M0</b>
<b>Stage IV. Distant metastasis excluding peritoneal metastases</b> Stage IVA: pleural effusion with positive cytology Stage IVB: parenchymal metastases and metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity) <b>Any T, any N, M1</b>



### 3.5.10 Θεραπευτική προσέγγιση

Γενικώς, η πρόγνωση του επιθηλιακού καρκίνου εξαρτάται από το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση, τον ιστολογικό τύπο και τη διαβάθμιση και τέλος από τη μέγιστη διάμετρο υπολειπόμενου όγκου μετά από χειρουργείο ογκομείωσης. Ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESGO 2017 προκύπτουν τα παρακάτω:

- ο Χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνου ωοθηκών σταδίου I-II

Συστήνεται μέση κάθετη λαπαροτομία. Διαγνωσμένος σταδίου I καρκίνος μπορεί προαιρετικά να αντιμετωπιστεί λαπαροσκοπικά από εξειδικευμένο γυναικολόγο-ογκολόγο, ικανό να πραγματοποιήσει επαρκή χειρουργική σταδιοποίηση του όγκου. Θα πρέπει να αποφευχθεί ρήξη των μεμβρανών όγκου και διασπορά των καρκινικών κυττάρων κατά την παρασκευή και εκτομή του.

Η ταχεία βιοψία επιτρέπει τη γρήγορη αξιολόγηση. Είναι κατανοητό όμως ότι η ταχεία βιοψία μπορεί και να μην καταλήξει σε διάγνωση. Γι' αυτό και η τελική ιστολογική εξέταση είναι το gold-standard για τη διάγνωση. Όταν δεν είναι δυνατή η διενέργεια ταχείας βιοψίας ή αν αυτή δεν καταλήγει σε διάγνωση τότε θα πρέπει να προτιμάται χειρουργική αντιμετώπιση σε δύο βήματα. Η ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων είναι δεδομένη.

Θα πρέπει να προσφέρεται η δυνατότητα διατήρησης της γονιμότητας σε γυναίκες προεμμηνοπαυσιακές που επιθυμούν εγκυμοσύνη. Σε αυτές τις περιπτώσεις εκτελείται μόνο εξαρτηματεκτομή. Η λαπαροσκοπική επανασταδιοποίηση είναι μία αποδεκτή προσέγγιση εάν πραγματοποιείται από εξειδικευμένο γυναικολόγο – ογκολόγο. Διεγχειρητικά συστήνεται επισκοπική αξιολόγηση της περιτοναϊκής κοιλότητας.

Συστήνεται λήψη εκπλύματος περιτοναϊκής κοιλότητας ή κυτταρολογική εξέταση ελεύθερου περιτοναϊκού υγρού πριν ασκηθούν χειρισμοί στον όγκο.

Συστήνεται η λήψη τυφλών βιοψιών από το περιτόναιο όταν δεν ανιχνεύονται ύποπτες εμφυτεύσεις στην πύελο, παρακολικά ή υποδιαφραγματικά.

Συστήνεται το λιγότερο επιπλεκτομή από την εκφυση του στο εγκάρσιο κόλον. Συστήνεται αμφοτερόπλευρη εξαίρεση πυελικών και παραορτικών λεμφαδένων έως το ύψος της αριστερής νεφρικής φλέβας (με εξαίρεση το στάδιο I βλεννώδους τύπου αδενοκαρκινώματος)

Όταν ανευρεθεί τυχαία πρώιμο καρκίνωμα κατά τη διενέργεια μιας επέμβασης για καλοήγη κατάσταση, απαιτείται ένα δεύτερο χειρουργείο εφόσον η ασθενής δεν έχει σταδιοποιηθεί επαρκώς.

Δευτερεύουσα χειρουργική επέμβαση μόνο και μόνο για τη διενέργεια σκωληκοειδεκτομής δεν είναι απαραίτητη ακόμη και στην περίπτωση βλεννώδους τύπου όγκου εάν διεγχειρητικά η σκωληκοειδής απόφυση έχει ελεγχθεί φυσιολογική.

- Χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνου ωοθηκών σταδίου III-IV

Απαιτείται μέση κάθετη λαπαροτομία. Ο στόχος της χειρουργικής αντιμετώπισης αυτών των σταδίων είναι η εκτομή όλων των περιοχών που έχουν προσβληθεί. Αποφάσεις για ημιτελή χειρουργεία θα πρέπει να αποθαρρύνονται.

Αντενδείξεις ογκομείωσης : 1) διάχυτη, βαθιά διήθηση του μεσεντερίου του λεπτού εντέρου 2) διάχυτη καρκινωμάτωση λεπτού εντέρου σε τέτοιο βαθμό ώστε η αφαίρεση των πάσχοντων περιοχών θα άφηνε λεπτό έντερο μήκους <1,5 m (σύνδρομο βραχέος εντέρου) 3) εκτεταμένη διήθηση του στομάχου / δωδεκαδακτύλου (περιορισμένη εξαίρεση είναι δυνατή) 4) διήθηση κεφαλής ή σώματος παγκρέατος (η ουρά του παγκρέατος μπορεί να αφαιρεθεί) 5) διήθηση του τρίποδα του Haller (κοινή ηπατική, αριστερή γαστρική και σπληνική αρτηρία) (οι λεμφαδένες του αλήρειου τρίποδα μπορούν να εξαιρεθούν)

Μεταστατική νόσος (IVB) μπορεί να είναι εγχειρήσιμη. Όμως κεντρικές ή πολυεστιακές ηπατικές εμφυτεύσεις, πολλαπλές παρεγχυματικές πνευμονικές μεταστάσεις (ιστολογικά αποδεδειγμένες), μη εξαιρέσιμη λεμφαδενική μετάσταση ή πολλαπλές εγκεφαλικές μεταστάσεις είναι ανεγχείρητες.

Χειρουργική αντιμετώπιση συστήνεται σε ασθενείς που εκ των προτέρων είναι γνωστό ότι η ογκομείωση δε θα αφήσει υπολειμματική νόσο με ένα λογικό κίνδυνο επιπλοκών.

Η σχέση οφέλους κινδύνου είναι της χειρουργικής επέμβασης όταν: 1) δεν υπάρχει εκτεταμένη νόσος (ανεγχείρητη) 2) το επιτρέπει η γενική κατάσταση της ασθενούς 3) η ασθενής αποδέχεται την πιθανή μετάγγιση αίματος ή τη δημιουργία στομιών (ειλεοστομία, κολοστομία)

Ογκομείωση μετά από ΧΜΘ προτείνεται σε ασθενείς που είναι κατάλληλοι για χειρουργείο, που απάντησαν στη θεραπεία ή με σταθερή νόσο συμβατή με ολική εξαίρεση.

Εάν η ασθενής δεν έχει τη δυνατότητα να χειρουργηθεί μετά από 3 κύκλους ΧΜΘ τότε μια καθυστερημένη ογκομείωση μετά από επιπλέον 3 κύκλους ΧΜΘ θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την περίπτωση.

Μία ασθενής με ανεγχείρητο όγκο που εξελίσσεται κατά τη διάρκεια της ΧΜΘ δεν πρέπει να χειρουργείται παρά μόνο για παρηγορητικούς λόγους οι οποίοι δεν είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν συντηρητικά. Επίσης, επαναξιολόγηση (μετεγχειρητικά) συστήνεται σε ορώδες αδενοκαρκίνωμα και επαναληπτικός απεικονιστικός-εργαστηριακός έλεγχος σε περιπτώσεις βλεννώδους αδενοκαρκινώματος (πιθανή δευτεροπαθής εστία από ΓΕΣ)

- Παραδείγματα προαιρετικής εξαίρεσης εστιών εκτός κοιλίας: 1) βουβωνικοί ή μασχαλιαίοι λεμφαδένες 2) μεσοθωρακικοί ή παρακαρδιακοί λεμφαδένες 3) εστιακή εντόπιση στον υπεζωκότα 4) μεμονωμένη παρεγχυματική μετάσταση στον πνέυμονα
- Παραδείγματα εξαιρέσιμων ενδοκοιλιακών παρεγχυματικών μεταστάσεων : 1) σπλήνα 2) κάψας ήπατος 3) μεμονωμένη παρεγχυματική ηπατική μετάσταση (ανάλογα με την εντόπιση)

#### ο Επικουρική χημειοθεραπεία

Η πρόγνωση των ασθενών με grade 1-2 επιθηλιακούς όγκους , σταδίου IA και IB είναι πολύ καλή. Η επικουρική χημειοθεραπεία δεν προσφέρει περισσότερα οφέλη και για το λόγο αυτό, δε συστήνεται. Για ασθενείς σταδίου IC, η επικουρική χημειοθεραπεία χορηγείται στους περισσότερους ασθενείς. Σε όλες τις ασθενείς σταδίου II θα πρέπει να χορηγείται επικουρική χημειοθεραπεία.

#### 4. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Προκειμένου να κατανοήσουμε τα χαρακτηριστικά των ασθενών που νοσούν από τους γυναικολογικούς καρκίνους, αιδοίου, κόλπου, ενδομητρίου, τραχήλου και ωοθηκών, πραγματοποιήθηκε η καταγραφή των περιστατικών αυτών στη Γυναικολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας (Π.Γ.Ν.Λ). Τα στοιχεία που συλλέξαμε ταξινομούνται, ακολούθως, ανά είδος καρκίνου για τις 369 ασθενείς, οι οποίες νόσησαν κατά τη χρονική περίοδο από 01/01/2014 έως 30/06/2018.

Στο διάγραμμα που ακολουθεί, αναγράφονται ο αριθμός των ασθενών και η ποσοστιαία αναλογία τους ανά είδος καρκίνου. Καρκίνος αιδοίου: 41 ασθενείς, κόλπου: 6, ενδομητρίου: 158, τραχήλου: 54 και ωοθηκών: 94 ασθενείς καταγράφηκαν.





Η ταξινόμηση των ασθενών, όπως φαίνεται στο διάγραμμα 1, πραγματοποιήθηκε με βάση τον τύπο του καρκίνου. Ωστόσο, για τον κάθε τύπο χωριστά, υλοποιήθηκε επιπρόσθετη μελέτη εξετάζοντας αρκετούς παράγοντες.

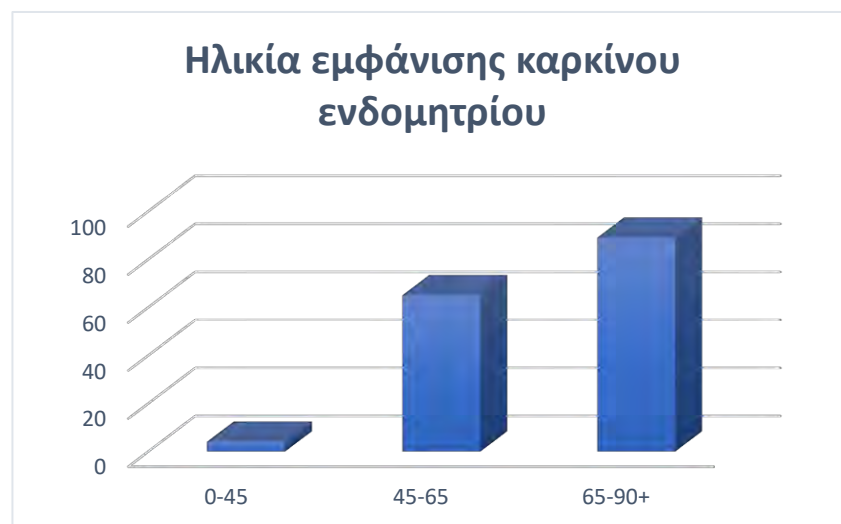
Οι παράγοντες που μελετήθηκαν είναι οι εξής:

- ο Ηλικία
- ο Τόπος μόνιμης κατοικίας
- ο Χειρουργική επέμβαση ή όχι
- ο Ημέρες νοσηλείας
- ο Χορήγηση χημειοθεραπείας ή μη
- ο Χορήγηση ακτινοβολίας ή μη

#### 4.1 Καρκίνος Ενδομητρίου

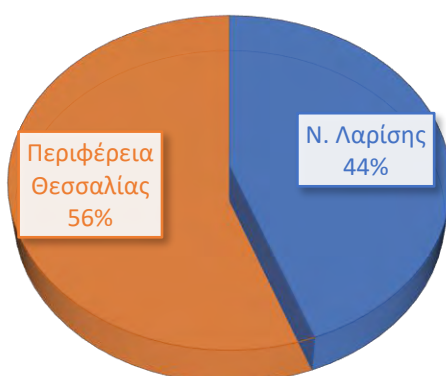
Από την καταγραφή των περιστατικών παρατηρήθηκε πως ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί τον πιο κοινό τύπο καρκίνου στις γυναίκες, όπως αυτό τεκμηριώνεται βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου εμφανίζεται, κυρίως, σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες, ενώ εκδηλώνεται σπανίως σε γυναίκες < 45 ετών. Συνολικά, 4 γυναίκες ηλικίας < 45 ετών, 65 γυναίκες ηλικίας 45-65 ετών και 89 γυναίκες > 65 ετών νόσησαν.



Αξίζει να σημειωθεί πως η Γυναικολογική Κλινική του Π.Γ.Ν.Λ αναλαμβάνει και διαχειρίζεται ογκολογικά περιστατικά προερχόμενα από ολόκληρη την περιφέρεια της Θεσσαλίας, αλλά ακόμη και εκτός αυτής. Έτσι, το 56% των γυναικών (88 γυναίκες εκτός έναντι 70 εντός νομού) που προσέρχονται στο ΠΓΝΛ κατοικούν εκτός του νομού Λαρίσης.

## ΤΟΠΟΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΜΕ ΣΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ



Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η θεραπεία της εξεργασίας του ενδομητρίου είναι πρωτίστως χειρουργική. Έτσι 92% των γυναικών (146 γυναίκες) υπεβλήθησαν σε ολική υστερεκτομή ενώ οι υπόλοιπες γυναίκες νοσηλεύθηκαν στην κλινική για ποικίλους λόγους. Συνολικά, οι λόγοι για τους οποίους παρέμειναν οι ασθενείς στο νοσοκομείο είναι:

- 3 Η διερεύνηση της συμπτωματολογίας προς προσδιορισμό της διάγνωσης
- 4 Οι εξετάσεις (εργαστηριακές, απεικονιστικές, κ.ά.) που απαιτούνται για τη σταδιοποίηση της νόσου
- 5 Ο προεγχειρητικός έλεγχος
- 6 Η ογκολογική εκτίμηση
- 7 Η διερεύνηση υποτροπών ενός ήδη χειρουργηθέντος γυναικολογικού καρκίνου

Στο διάγραμμα που ακολουθεί, παρατίθεται σε ποσοστιαία αναλογία, η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών.

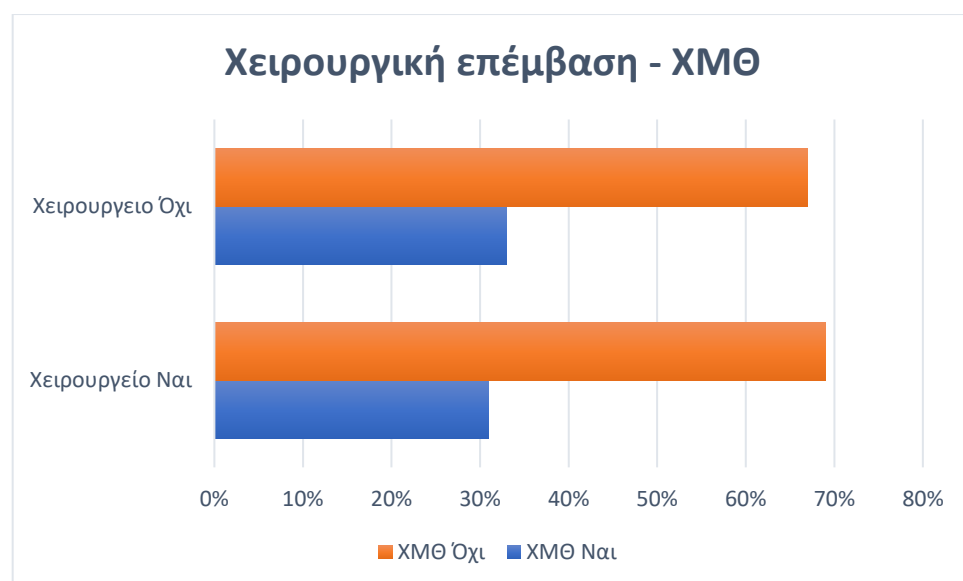


Όπως προκύπτει από το διάγραμμα, 92% των ασθενών (146 γυναίκες) υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση, 31% (49 γυναίκες) σε χημειοθεραπεία και μόλις 9% (14 γυναίκες) σε ακτινοθεραπεία.

Οι ασθενείς, οι οποίες υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση, νοσηλεύθηκαν κατά μέσο όρο 8.83 ημέρες στην κλινική ενώ 4.88 είναι ο μέσος όρος ημερών νοσηλείας των γυναικών που δε χειρουργήθηκαν. Για τις πρώτες, διάστημα κατά μέσο όρο 25.92 ημερών μεσολαβούσε από τον προεγχειρητικό έλεγχο έως την επέμβαση.



Τέλος, η ανάλυση της μελέτης επισημαίνει πως από το 8% για των γυναικών (13 γυναίκες) που δεν υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση, προχώρησαν σε χημειοθεραπεία σε ποσοστό 33% (4 γυναίκες) ενώ σε καμία από τις γυναίκες αυτές δε χορηγήθηκε κάποια μορφή ακτινοθεραπείας. Από το 92% των χειρουργημένων γυναικών (146 ασθενείς), το 31% αυτών (49 ασθενείς) προχώρησε σε χημειοθεραπεία και μόλις 10% (14 ασθενείς) σε ακτινοθεραπεία.

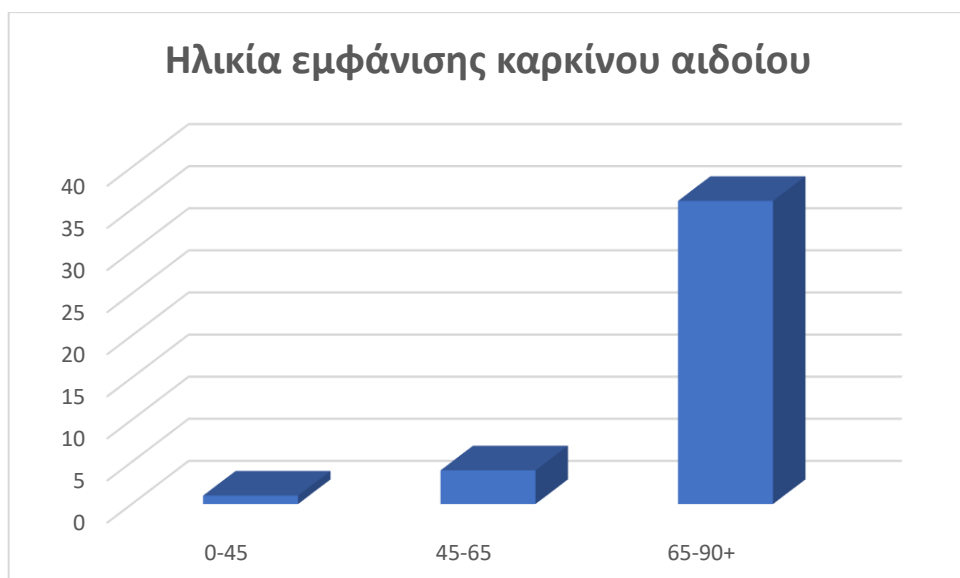




Παρόμοια, φαίνονται να είναι τα ποσοστά των γυναικών που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργείο με αυτές που χειρουργήθηκαν για το αν ακολούθησαν χημειοθεραπεία ενώ γίνεται φανερό πως η ακτινοθεραπεία αποτέλεσε επιλογή μόνο για όσες ασθενείς είχαν προηγουμένως χειρουργηθεί.

## 4.2 Καρκίνος Αιδοίου

Το τέταρτο είδος καρκίνου σε αριθμό περιστατικών στο ΠΓΝΛ είναι ο αυτός του αιδοίου. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο καρκίνος αυτός εμφανίζεται πιο συχνά σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου σε σχέση με την ηλικία των γυναικών, οι οποίες προσήλθαν στο ΠΓΝΛ φαίνεται στο διάγραμμα. Σε ηλικία < 45 ετών μία γυναίκα νόσησε, σε ηλικία 45-65 τέσσερις και >65 ετών 36 γυναίκες νόσησαν.

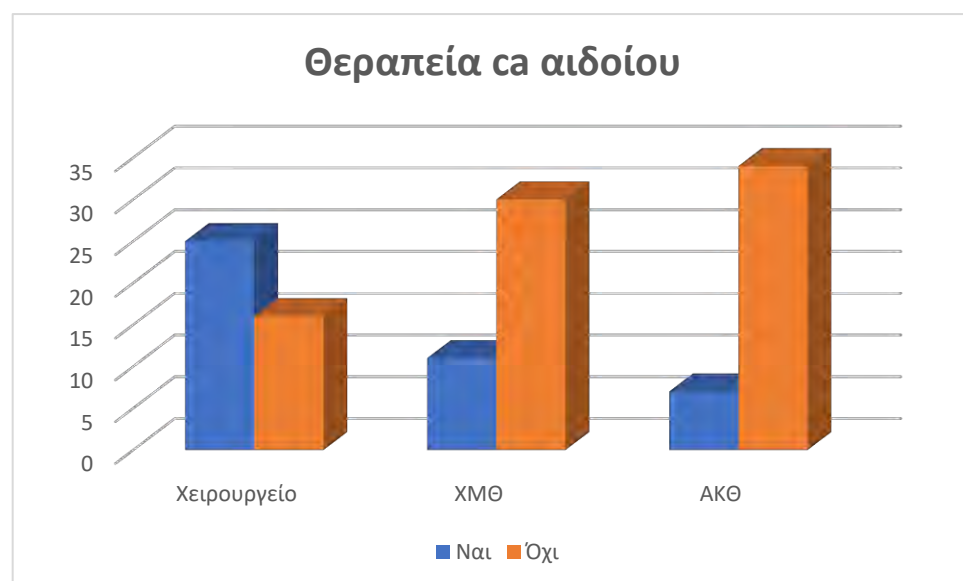


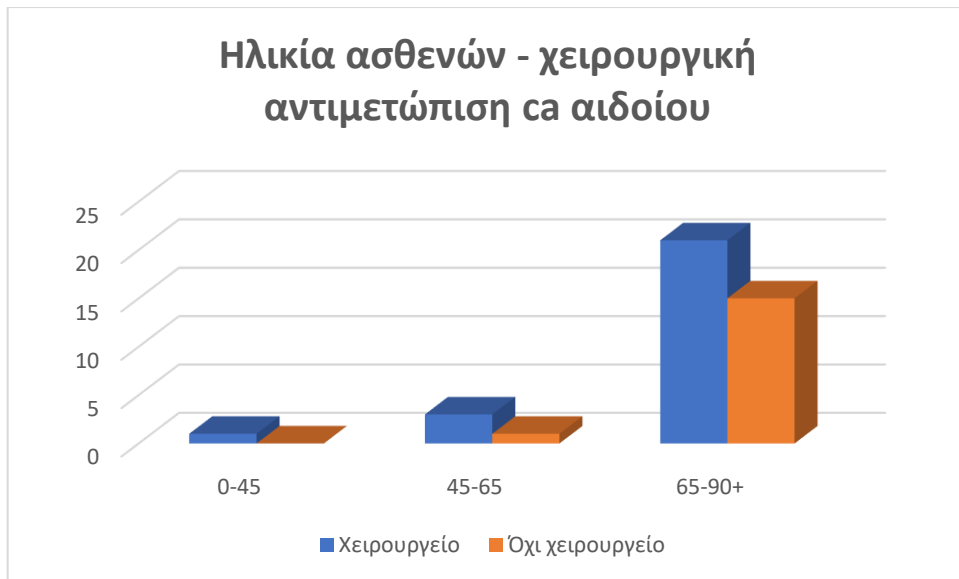
Η μέση τιμή του διαστήματος αναμονής των γυναικών από την ημέρα που πραγματοποιήθηκε ο τελευταίος τους προεγχειρητικός έλεγχος έως την ημέρα του χειρουργείου τους ήταν 39.2 ημέρες. Το χρονικό διάστημα νοσηλείας των ασθενών αυτών αντιστοιχεί σε περίπου 7.5 ημέρες ενώ σε 3.7 για τις ασθενείς που δε χειρουργήθηκαν.

Από τις 41 συνολικά ασθενείς με καρκίνο αιδοίου, οι 23 κατοικούν μόνιμα εκτός νομού Λαρίσης. Ωστόσο, προτίμησαν το ΠΓΝΛ για την αντιμετώπιση της νόσου τους. Παρατίθεται το ακόλουθο διάγραμμα με τα ποσοστά των γυναικών βάσει της προέλευσής τους.

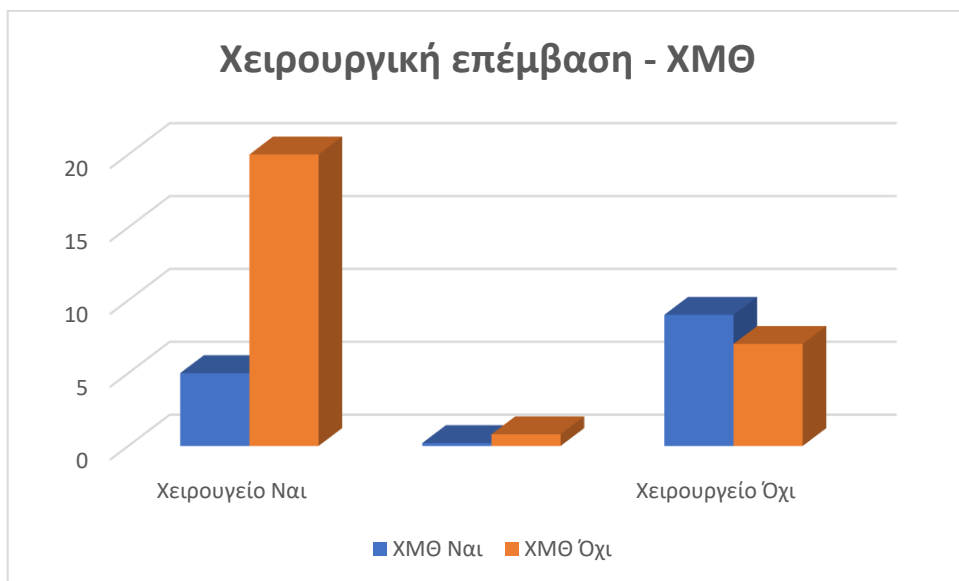


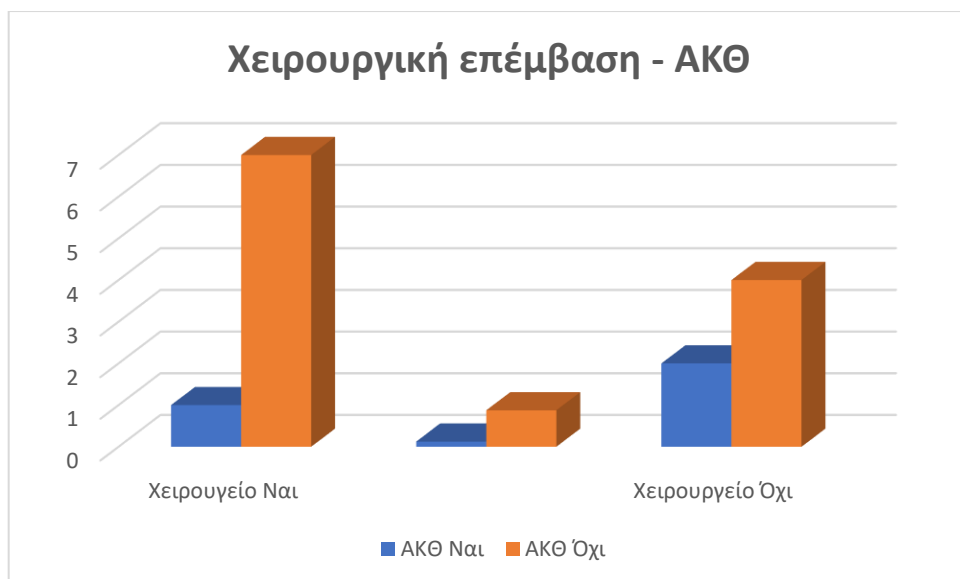
Αποδεικνύεται πως το 61% των ασθενών (25 ασθενείς) αντιμετωπίσθηκε πρωτίστως χειρουργικά, το 27% (11 ασθενείς) με χημειοθεραπεία και το 17% (7 ασθενείς) με ακτινοθεραπεία.





Αξιοσημείωτη αλλά ταυτόχρονα αναμενόμενη, η εμφάνιση της νόσου σε γυναίκες τρίτης ηλικίας (65-90+) σε ποσοστό 88% (36 γυναίκες), με το 58% αυτών (21 γυναίκες) να υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση.



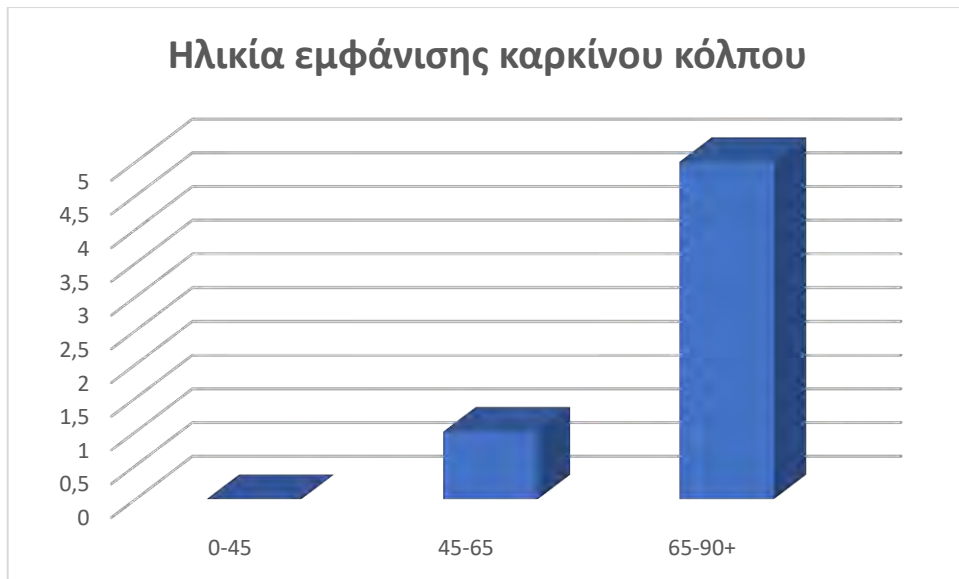


Συμπερασματικά, από το 61% των γυναικών με καρκίνο αιδοίου (25 ασθενείς) που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση, όπως προκύπτει από τα δύο τελευταία διαγράμματα, το 80% (20 ασθενείς) δεν προχώρησε σε χημειοθεραπεία και το 88% (7 ασθενείς) σε ακτινοθεραπεία. Επιπλέον, για τις γυναίκες που δεν αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά, σε ποσοστό 56% (9 ασθενείς) και 33% (2 ασθενείς) αντιμετωπίστηκαν με χήμειο- και ακτινοθεραπεία αντίστοιχα.

### 4.3 Καρκίνος Κόλπου

Λίγα ήταν τα περιστατικά γυναικών με καρκίνου του κόλπου, οι οποίες είτε διαγνώστηκαν στο ΠΓΝΛ είτε προσήλθαν για περαιτέρω διερεύνηση και αντιμετώπιση. Το συγκεκριμένο είδος καρκίνου κατανέμεται στην 5<sup>η</sup> θέση κατάταξης γυναικολογικών καρκίνων, βάσει συχνότητας εμφάνισης στο ΠΓΝΛ, με ποσοστό μόλις 2% που αντιστοιχεί σε 6 γυναίκες.

Ξεκινώντας με την ηλικία εμφάνισης της νόσου, όπως αυτή προκύπτει το διάγραμμα που ακολουθεί, ο καρκίνος του κόλπου εμφανίστηκε σε ποσοστό 83% σε γυναίκες τρίτης ηλικίας (5 γυναίκες), σε 17% σε μέσης ηλικίας γυναίκες (1 γυναίκα) και κανένα περιστατικό δεν καταγράφηκε σε γυναίκα < 45 ετών καθώς ο καρκίνος αυτός είναι εξαιρετικά σπάνιος.

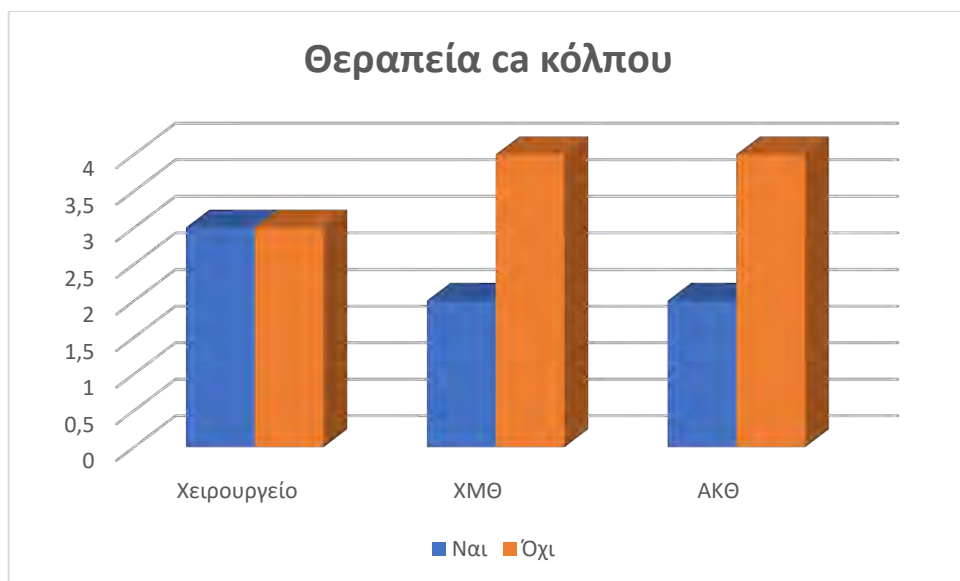


Τέσσερις γυναίκες από τις έξι που νόσησαν από τον καρκίνο του κόλπου και προσήλθαν στο ΠΓΝΛ για τη διαχείριση και αντιμετώπιση της νόσου, διαμένουν μόνιμα εντός νομού Λαρίσης. Στο διάγραμμα που ακολουθεί εμφανίζεται η ποσοστιαία αναλογία των γυναικών αυτών.



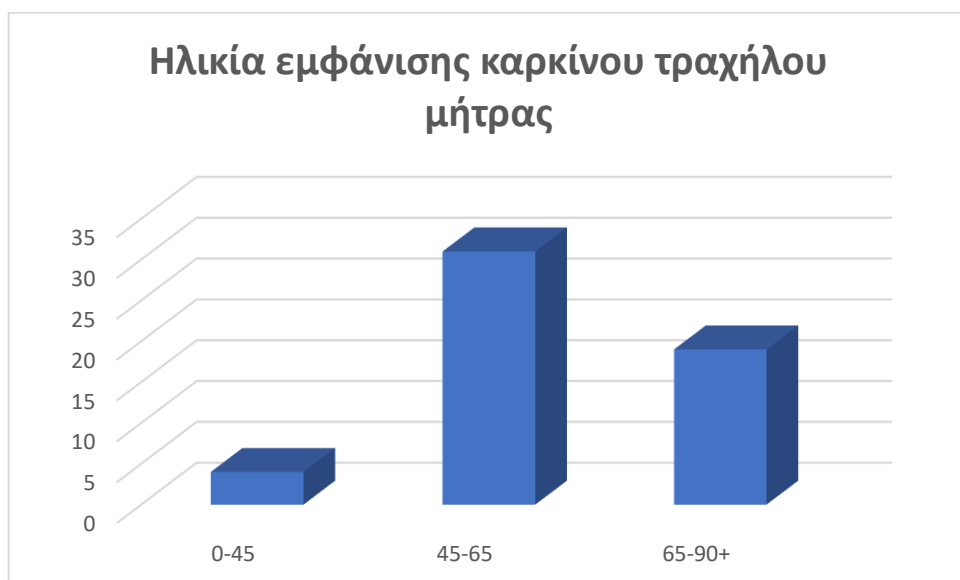
Στο 50% των περιπτώσεων (3 ασθενείς), οι γυναίκες αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά, 33% (4 ασθενείς) με χημειοθεραπεία και με το ίδιο ποσοστό του 33% (4 ασθενείς) με ακτινοθεραπεία.





#### 4.4 Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας

Ο τρίτος σε συχνότητα εμφάνισης καρκίνος κατά την καταγραφή των Περιστατικών του ΠΓΝΛ είναι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας. Εμφανίζεται, κυρίως, σε γυναίκες μέσης ηλικίας με ποσοστό 57% (31 γυναίκες), ακολουθούν οι γυναίκες τρίτης ηλικίας με ποσοστό 35% (19 γυναίκες) και τέλος σε ποσοστό 7% (4 γυναίκες) εμφανίζεται σε γυναίκες < 45 ετών. Συνολικά, νόσησαν 54 γυναίκες.



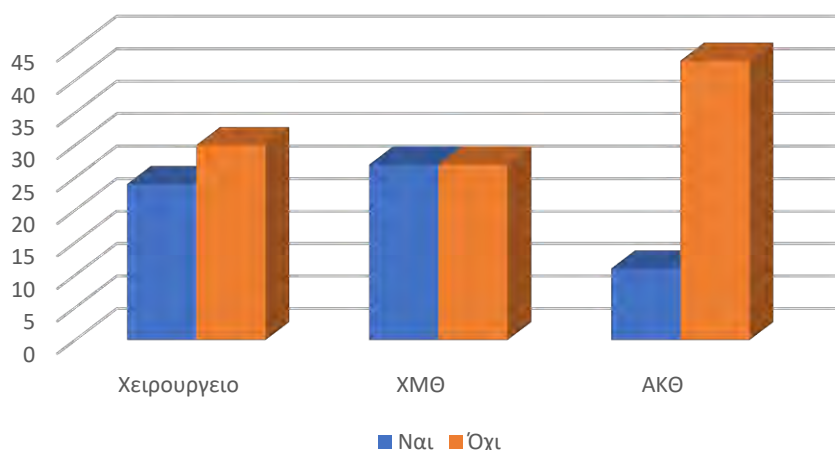
Όπως διαπιστώθηκε έως τώρα για τους καρκίνους που αναλύθηκαν (ενδομητρίου και αιδοίου), οι γυναίκες που προσέρχονται στο ΠΓΝΛ, στην πλειοψηφία τους κατοικούν εκτός νομού. Έτσι και η πλειονότητα των γυναικών με καρκίνο τραχήλου, συνολικά 29, προήλθαν από άλλο νομό. Ακολουθεί το αντίστοιχο διάγραμμα.

## ΤΟΠΟΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΜΕ ΣΑ ΤΡΑΧΗΛΟΥ



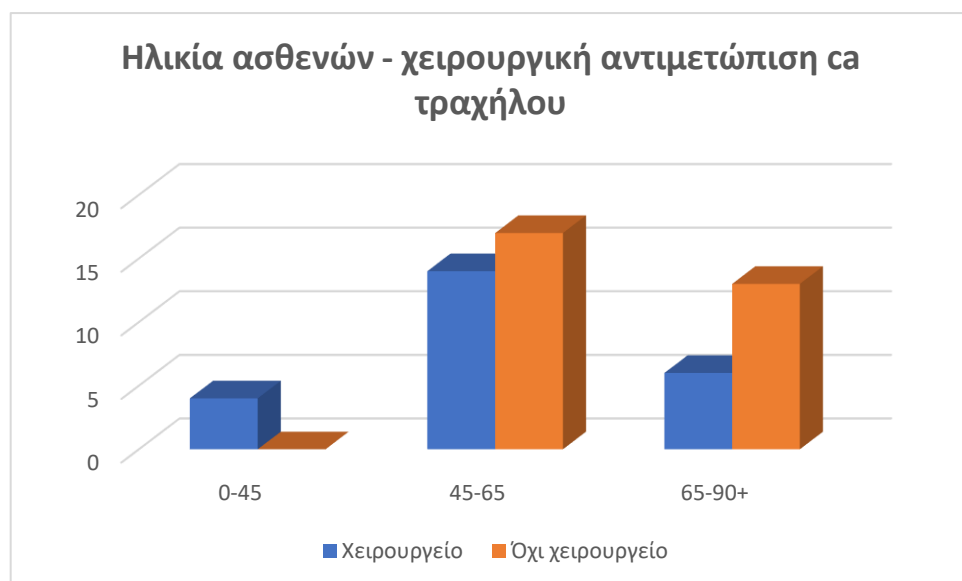
Παρατηρώντας το ακόλουθο διάγραμμα, συμπεραίνουμε πως το 44% των περιστατικών (24 γυναίκες) αντιμετωπίστηκε πρωτίστως χειρουργικά, 50% (27 γυναίκες) με χημειοθεραπεία και 20% (11 γυναίκες) με ακτινοβολία.

## Θεραπεία σα τραχήλου μήτρας

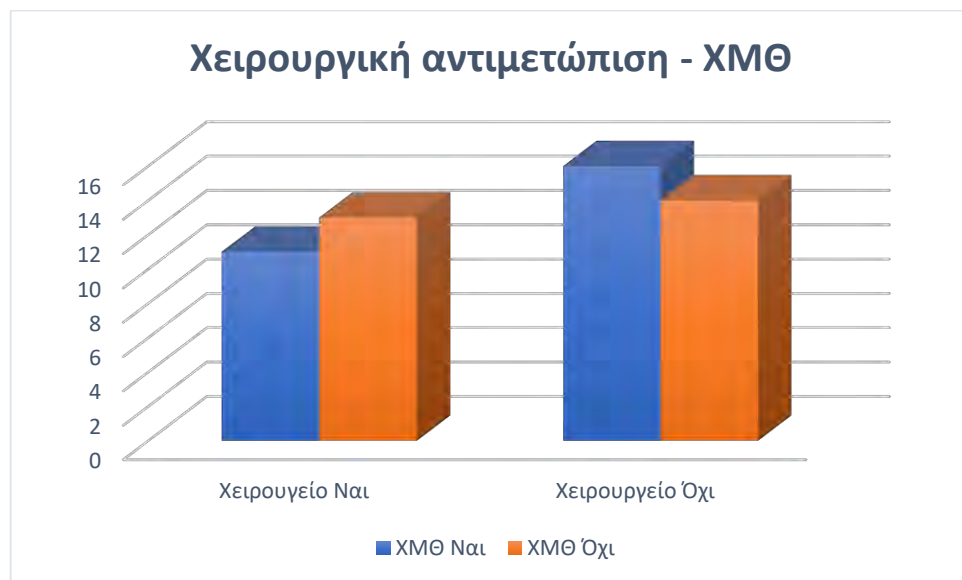


Σύμφωνα με τη μελέτη που πραγματοποιήθηκε, από τις γυναίκες που νόσησαν σε ηλικία <45 ετών, 4 στο σύνολο, πρωταρχική αντιμετώπιση της κατάστασής τους ήταν το χειρουργείο σε ποσοστό 100%. Για τις γυναίκες μέσης ηλικίας, με τη μεγαλύτερη επίπτωση, το 45% (17 γυναίκες) χειρουργήθηκε και τέλος, οι γυναίκες ηλικιών 65-90+ χειρουργήθηκαν σε ποσοστό 32% (19 γυναίκες)

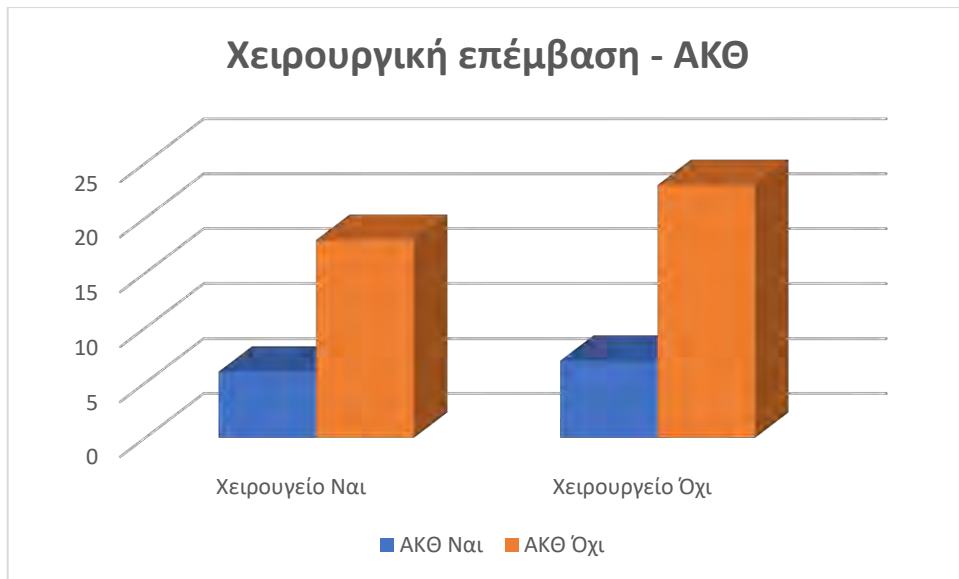
Σχηματικά έχει ως εξής:



Εξετάζοντας, λοιπόν, τις γυναίκες που έλαβαν χημειοθεραπεία, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι ελαφρώς αυξημένη είναι η πιθανότητα χορήγησης χημειοθεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως χειρουργηθεί. Έτσι, 53% των ασθενών (16 γυναίκες) που έλαβαν χημειοθεραπεία δε προέβησαν σε χειρουργική επέμβαση.

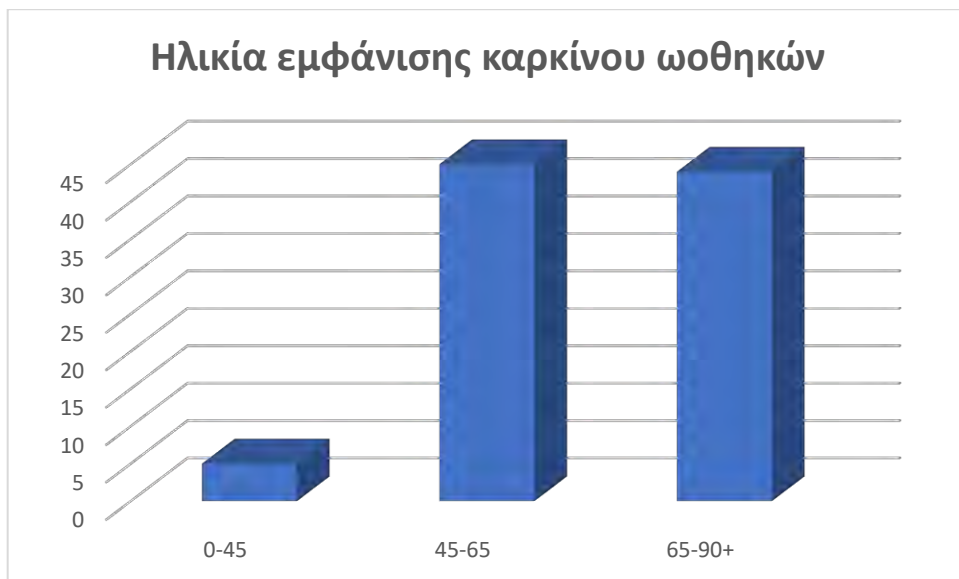


Μελετώντας τις γυναίκες που έλαβαν ακτινοθεραπεία, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι τα ποσοστά των γυναικών που χειρουργήθηκαν συγκριτικά με εκείνα γυναικών που δε χειρουργήθηκαν, δεν παρουσιάζουν σημαντικά στατιστική διαφορά. Πιο συγκεκριμένα, 25% των γυναικών (6 γυναίκες) που έλαβαν ακτινοθεραπεία χειρουργήθηκαν και 23% (7 γυναίκες) όχι.



#### 4.5 Καρκίνος Ωοθηκών

Το δεύτερο, σε συχνότητα εμφάνισης στο ΠΓΝΛ, είδος καρκίνου είναι ο καρκίνος των ωοθηκών. Σε αντίθεση με τον καρκίνο του ενδομητρίου, ο καρκίνος αυτός, εμφανίζεται ελαφρώς πιο συχνά σε γυναίκες μέσης ηλικίας με ποσοστό που αγγίζει το 48% (45 ασθενείς), 47% (44 γυναίκες) σε ηλικία > 65 ετών και μόλις 5% (5 γυναίκες) σε νεαρές ηλικίες έως 45 ετών.



Κατά κύριο λόγο, όπως προκύπτουν από τα στοιχεία της μελέτης, το 55% των γυναικών (52 ασθενείς) που νοσηλεύθηκαν λόγω καρκίνου των ωοθηκών προέρχονται από την ευρύτερη περιφέρεια της Θεσσαλίας ενώ το 45% γυναικών (42 ασθενείς) από το νομό Λαρίσης.

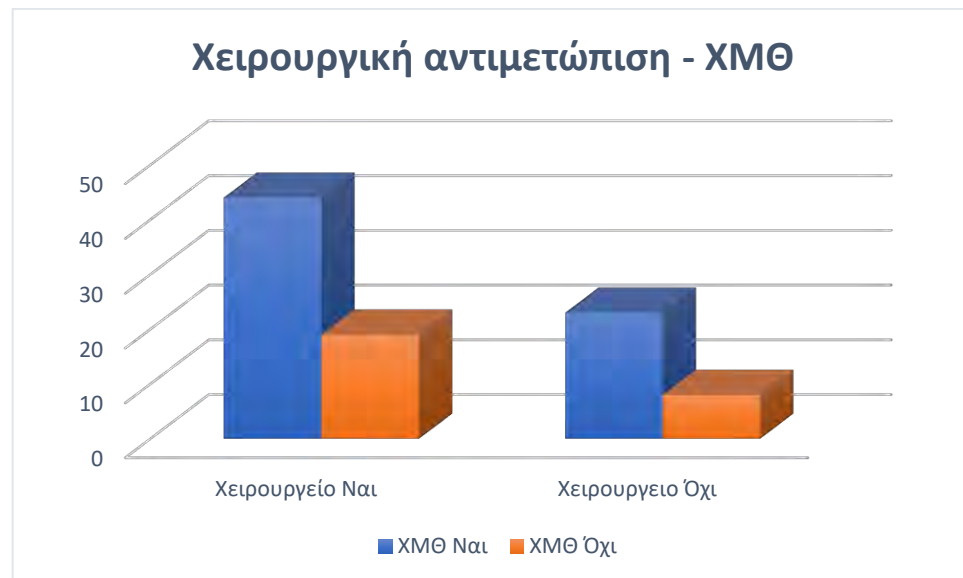


Η αναλογία των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά συγκριτικά με εκείνες που έλαβαν χημειοθεραπεία είναι περίπου ίδια. Πιο συγκεκριμένα, το 67% των ασθενών (63 γυναίκες) υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση και το 70% (66 γυναίκες) έλαβαν χημειοθεραπεία.

Η μέση διάρκεια αναμονής των γυναικών από την ημέρα που πραγματοποίησαν τον προεγχειρητικό έλεγχο έως την ημέρα του χειρουργείου ήταν 20.25 ημέρες ενώ παρέμειναν νοσηλευόμενες για 8.93 ημέρες συγκριτικά με 7.88 ημέρες περίπου που νοσηλεύθηκαν οι γυναίκες που δε χειρουργήθηκαν.



Όπως προαναφέρθηκε από τις 94 γυναίκες που νόσησαν, οι 66 έλαβαν χημειοθεραπεία, ποσοστό 70% ενώ οι υπόλοιπες όχι. Αξιοσημείωτο είναι το ποσοστό αυτό, ειδικά εάν συγκριθεί με το 31% του καρκίνου του ενδομητρίου και με το 50% του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Επιπλέον, επισημαίνεται πως το 74% των γυναικών που δε χειρουργήθηκαν, έλαβε κάποιο σχήμα χημειοθεραπείας, δηλαδή από τις 31 γυναίκες που δε χειρουργήθηκαν, οι 23 έλαβαν χημειοθεραπεία.



Εξετάζοντας τα στοιχεία της μελέτης συμπεραίνεται πως ίδιο είναι το ποσοστό των γυναικών που είτε χειρουργήθηκαν είτε όχι στην ηλικιακή ομάδα των 45-65 ετών. Σε νεότερες ηλικίες και αναλόγως του σταδίου, η αντιμετώπιση της νόσου είναι πρωτίστως η χειρουργική. Στο ΠΓΝΛ, από τον 01/2014 έως τον 06/2018 νοσηλεύθηκαν συνολικά 5 γυναίκες ηλικίας < 45 ετών. Από αυτές, οι 4 υποβλήθηκαν σε χειρουργείο ενώ η μία γυναίκα όχι. Οι λόγοι για τους οποίους αυτή η γυναίκα δε χειρουργήθηκε, δεν έγινε δυνατό να διευκρινιστούν. Τα ανωτέρα αποδίδονται σχηματικά στο διάγραμμα που ακολουθεί.

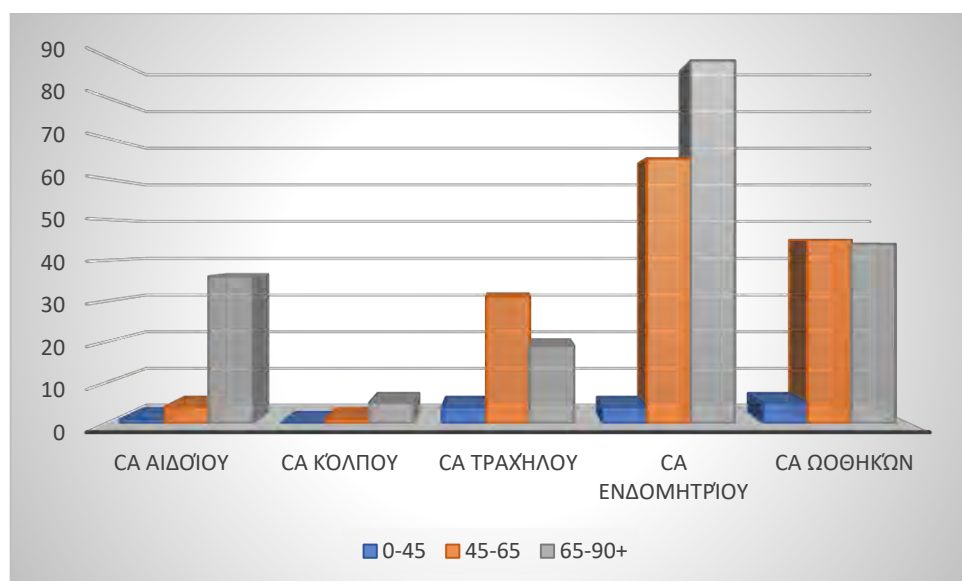


## 5. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κατά τη χρονική περίοδο 01/2014-06/2018, νοσηλεύθηκαν στο ΠΓΝΛ τόσο στη γυναικολογική κλινική όσο και σε άλλα τμήματα, όπως χημειοθεραπείες, ογκολογική και άλλες, 353 γυναίκες που νόσησαν από κάποιο είδος γυναικολογικού καρκίνου (αιδοίου, κόλπου, τραχήλου, ενδομητρίου ή ωοθηκών). Πλειονότητα των ασθενών αποτελούν οι γυναίκες τρίτης ηλικίας >65 ετών με ποσοστό 55% (193 γυναίκες), ακολουθούν οι γυναίκες ηλικιακής ομάδας 45-65 με ποσοστό 41% (146 γυναίκες) και τέλος 4% (15 γυναίκες) το ποσοστό των γυναικών < 45 ετών.



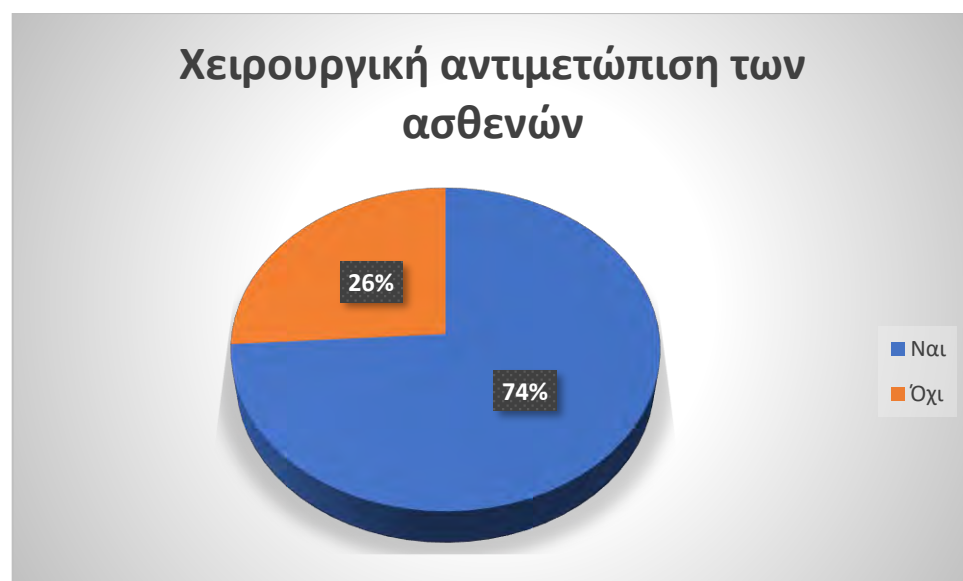
Αναλυτικότερα ανά είδος καρκίνου:



Οι περισσότερες από τις ασθενείς, 55% (194 γυναίκες), που νοσηλεύθηκαν στο ΠΓΝΛ, κατοικούν μόνιμα στην ευρύτερη περιφέρεια της Θεσσαλίας και όχι εντός νομού Λαρίσης. Η επιλογή τους να απευθυνθούν στο συγκεκριμένο ίδρυμα έγκειται στο γεγονός ότι πρόκειται για τριτοβάθμιο κέντρο περίθαλψης με την ιατρική, παραϊατρική, νοσηλευτική και υλικοτεχνική κάλυψη που απαιτούνται για τη διάγνωση, διερεύνηση, θεραπεία και περαιτέρω αντιμετώπιση τέτοιου είδους περιστατικών.

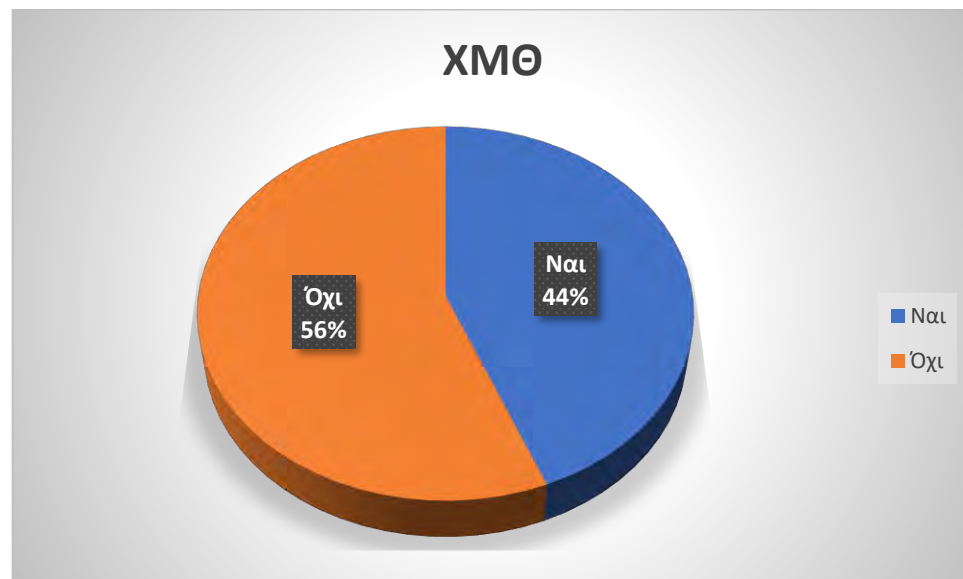


Συνολικά, για όλα τα είδη των καρκίνων, η χειρουργική επέμβαση αποτέλεσε τη θεραπεία εκλογής για την πλειονότητα των περιστατικών. Συγκεκριμένα, από τις 353 γυναίκες που νόσησαν, οι 260 χειρουργήθηκαν και μόλις οι 93 όχι, λόγω πιθανότατα της προχωρημένης κατάστασης της νόσου κατά τη διάγνωση. Κατά την ποσοστιαία αναλογία, το 74% αφορά τις χειρουργημένες ασθενείς και το 26% τις ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με άλλο τρόπο πέραν του χειρουργείου.





Για τη χορήγηση χημειοθεραπείας, τα ποσοστά που προέκυψαν ήταν τα εξής: το 44% των ασθενών (155 γυναίκες) έλαβε χημειοθεραπεία έναντι του 56% (198 γυναίκες) που δεν έλαβε.



Τέλος, να σημειωθεί πως για τα περιστατικά αυτά που μελετήθηκαν, το 10% (34 γυναίκες) έλαβε κάποιο είδος ακτινοθεραπείας ενώ το 90% (319 γυναίκες) όχι. Συνολικά, 260 ασθενείς χειρουργήθηκαν, 155 έλαβαν χημειοθεραπεία και μόλις 34 ακτινοβολήθηκαν.



Το μέσο χρονικό διάστημα αναμονής από τον τελευταίο προεγχειρητικό έλεγχο μέχρι την ημέρα του χειρουργείου, ανεξαρτήτως τύπου καρκίνου, είναι 27 ημέρες. Τέλος, καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση στο ΠΓΝΛ το χρονικό διάστημα 01/2014 έως 06/2018 παρέμειναν περίπου 8 ημέρες στην κλινική ενώ γυναίκες που δε χειρουργήθηκαν είχαν μέσο όρο νοσηλείας 6 ημέρες.

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της καταγραφής των περιστατικών του ΠΓΝΛ συνάδουν με την ευρύτερη εικόνα της διεθνούς επιδημιολογίας κατά την οποία, ο γυναικολογικός καρκίνος εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες τρίτης ηλικίας (άνω των 65 ετών) αλλά και σε μέσης ηλικίας (45-65 ετών). Σπανίζει, δε σε γυναίκες < 45 ετών, με ποσοστό 4 % και συνήθως αφορά στον καρκίνο του τραχήλου, των ωοθηκών και του ενδομητρίου.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης, η πλειονότητα των ασθενών που επέλεξαν το ΠΓΝΛ για να αντιμετωπίσουν με οποιοδήποτε τρόπο τη νόσο, διαμένουν μόνιμα σε άλλους νομούς της Θεσσαλίας αλλά και της ευρύτερης περιοχής (περιστατικά από το νομό Πιερίας, Φθιώτιδας), γεγονός που υποδεικνύει την αναγκαιότητα του ΠΓΝΛ στην περιοχή της Κεντρικής Ελλάδας.

Η χειρουργική επέμβαση αποτέλεσε την πρωταρχική θεραπεία για την πλειοψηφία των γυναικών που απευθύνθηκαν στο ΠΓΝΛ, γεγονός που επισημαίνεται ιδιαίτερα σε όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης της νόσου βάσει Ευρωπαϊκών και Διεθνών Ογκολογικών Οργανισμών (ESGO, FIGO). Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία ήταν περισσότερες από εκείνες που χρειάστηκαν ακτινοβολία, ενώ και στις δύο περιπτώσεις, η πλειοψηφία αφορά γυναίκες που δεν έλαβαν καμία από τις δύο αυτές μορφές θεραπείας. Αξίζει να σημειωθεί πως από όλες τις γυναίκες που νόσησαν από κάποιο είδος γυναικολογικού καρκίνου σε ηλικία < 45 ετών, μόλις μία δεν υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση.

Παρατηρώντας τα στοιχεία που αναλύθηκαν, παρόλο που ο γυναικολογικός καρκίνος εμφανίζεται εν γένει σε γυναίκες τρίτης ηλικίας, >65 ετών, συμπεραίνουμε πως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας και των ωοθηκών εμφανίζονται πιο συχνά σε γυναίκες μέσης ηλικίας, 45-65 ετών.

Παρατηρείται, επίσης, πως η πλειονότητα των γυναικών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, δε χειρουργήθηκε συγκριτικά με όλα τα υπόλοιπα είδη καρκίνου.

Σε ότι αφορά τη συχνότητα χορήγησης χημειοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, οφείλουμε να επισημάνουμε πως η πλειοψηφία των γυναικών αυτών υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία ανεξάρτητα από το εάν χειρουργήθηκαν ή όχι. Αντιθέτως, στα λοιπά είδη καρκίνων, οι περισσότερες ασθενείς δεν υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει την ως επί το πλείστον, καθυστερημένη διάγνωση του καρκίνου των ωοθηκών συγκριτικά με τα άλλα είδη καρκίνου, λόγω της απουσίας συμπτωματολογίας στα αρχικά στάδια της νόσου.

Ο μέσος χρόνος αναμονής από τον τελευταίο προεγχειρητικό έλεγχος έως και την ημέρα του χειρουργείου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με καρκίνο του αιδοίου και μικρότερη σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ο μέσος χρόνος νοσηλείας για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ήταν κατά μέσο όρο ίδια ανεξαρτήτως είδους καρκίνου, ενώ ο χρόνος νοσηλείας για όσες δε χειρουργήθηκαν ήταν μεγαλύτερος στον καρκίνο των ωοθηκών και μικρότερος στον καρκίνο του αιδοίου με σημαντική διαφορά.

Συμπεραίνουμε, λοιπόν, πως η έκθεση της μελέτης αυτής, συμπίπτει με την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με την επίπτωση και τον τρόπο αντιμετώπισης του γυναικολογικού καρκίνου.

Στο πεδίο της Γυναικολογικής Ογκολογίας, η συνεισφορά περαιτέρω μελετών θα ήταν πολύ σημαντική. Με βάση την καταγραφή που πραγματοποιήθηκε στο ΠΓΝΛ τη χρονική περίοδο 01/2014 – 06/2018, θα μπορούσε να μελετηθεί, επιπλέον, το είδος και οι δόσεις της χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας που έλαβαν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους. Επίσης, η καταγραφή των ιστολογικών τύπων των καρκινωμάτων αλλά και το στάδιο αυτών σύμφωνα με την ταξινόμησή τους κατά FIGO και η συσχέτιση αυτών με τον επιλεγμένο τρόπο θεραπείας, προτείνεται για μελλοντικές έρευνες.

## 7. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ – ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΕΙΣ

Κατά τη διάρκεια της μελέτης στο ΠΓΝΛ υπήρχαν κάποιες δυσκολίες μέχρι την οριστικοποίηση του δείγματος των γυναικών και το διαχωρισμό των παραμέτρων προς ανάλυση. Από την καταγραφή αποκλείστηκαν γυναίκες, οι οποίες νοσηλεύθηκαν στο ΠΓΝΛ κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης και είχαν διαγνωσθεί ή χειρουργηθεί για γυναικολογικό καρκίνο αλλά δε βρέθηκε η ιστολογική τους εξέταση για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Επιπροσθέτως, σε κάποιες ασθενείς δε βρέθηκαν οι φάκελοί τους στο αρχείο του νοσοκομείου ούτε και στην κλινική. Σε αυτές η καταγραφή περιορίστηκε στις πληροφορίες που παρέχει η ηλεκτρονική καταγραφή του νοσοκομείου.

Περαιτέρω πληροφορίες για τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, όπως το είδος των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, η χορηγούμενη δόση, το σχήμα και ο αριθμός των κύκλων της θεραπείας, οι δόσεις και η συχνότητα των ακτινοθεραπειών και οι παρενέργειές τους δε συλλέχθηκαν. Οι πληροφορίες αυτές υπήρχαν στα αρχεία της Ογκολογικής Κλινικής, όπου η πρόσβαση ήταν περιορισμένη.

Σε πολλές ασθενείς, η ηλεκτρονική καταγραφή της διάγνωσης του καρκίνου ήταν λανθασμένη και δε συνέπιπτε με την πραγματική. Η ιστολογική έκθεση βοήθησε στο να καθοριστεί το είδος του καρκίνου και η ασθενής να ταξινομηθεί στην αντίστοιχη κατηγορία. Η καταγραφή και ομαδοποίηση των ασθενών σύμφωνα με τον ιστολογικό τύπο και το στάδιο του καρκίνου ήταν αδύνατη για το σύνολο του δείγματος. Επίσης, για γυναίκες που ήδη έχουν συμπεριληφθεί στο δείγμα, δεν μπόρεσε να γίνει ξεκάθαρο το εάν πρόκειται για πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή νόσο, διότι δεν ήταν δυνατό να συλλεχθεί το ατομικό τους ιστορικό. Τα αποτελέσματα αφορούν, αποκλειστικά, παρεμβάσεις που έγιναν στο ΠΓΝΛ και δεν καταγράφεται αν κάποια ασθενής υπεβλήθη σε χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία σε άλλο ίδρυμα.

Το δείγμα σε κάποιους τύπους καρκίνου, αιδοίου και κόλπου ήταν αρκετά μικρό για να βγουν ασφαλή συμπεράσματα. Η ηλικία των ασθενών αφορά την ηλικία τους τη στιγμή της παρέμβασης κατά τη διάρκεια της μελέτης. Αν για παράδειγμα, κάποιες ασθενείς διαγνώστηκαν με καρκίνο και χειρουργήθηκαν σε προηγούμενο της καταγραφής έτος και ακολούθησαν μετεγχειρητική παρακολούθηση το χρονικό διάστημα της μελέτης, η ηλικία που καταγράφηκε είναι αυτή της μετεγχειρητικής παρακολούθησης.

## 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer.html>
2. <https://www.foundationforwomenscancer.org/about-gynecologic-cancers/>
3. <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/DataViz.html>
4. U.S. Cancer Statistics Working Group. U.S. Cancer Statistics Data Visualizations Tool, based on November 2017 submission data (1999-2015): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; [www.cdc.gov/cancer/dataviz](http://www.cdc.gov/cancer/dataviz), June 2018.
5. Γυναικολογία και Μαιευτική, Αντσακλής
6. Stewart BW, Wild CF (eds). World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, Lyon 2014
7. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2006;20:207-25
8. [https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/vulval-cancer?\\_ga=2.240319619.1051578400.1539521845-638750650.1538650384#heading-Four](https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/vulval-cancer?_ga=2.240319619.1051578400.1539521845-638750650.1538650384#heading-Four)
9. American Cancer Society. Survival by stage of vulvar cancer: <http://www.cancer.org/cancer/vulvarcancer/detailedguide/vulvar-cancersurvival-rates> (last accessed 14 July 2015)
10. Woelber L, et al. Ther Adv Med Oncol 2013;5:183-92
11. Van der Velden J, van Lindert AC, Gimbrete CH, Oosting H, Heintz AP. Epidemiologic data on vulvar cancer: Comparison of hospital with population-based data. Gynecol Oncol 1996;62(3):379-83.
12. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. J Reprod Med 2005;50(11):807-10
13. Μεσσήνης Ι. Μαιευτική και Γυναικολογία, Επιτομή
14. Gynecological Cancers in Europe: Facts and Figures, ESGO 2015
15. FIGO CANCER REPORT 2015, Neville F. Hacker <sup>a</sup>, Patricia J. Eifel <sup>b</sup>, Jacobus van der Velden <sup>c</sup>  
<sup>a</sup> a Gynecologic Oncology Cancer Centre, Royal Hospital for Women, Randwick, Australia <sup>b</sup> b Department of Radiation Oncology, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, US <sup>c</sup> c Department of Gynecology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands
16. [https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/vaginal-cancer?\\_ga=2.209796629.1051578400.1539521845-638750650.1538650384#heading-Two](https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/vaginal-cancer?_ga=2.209796629.1051578400.1539521845-638750650.1538650384#heading-Two)
17. Pride GL, Buchler DA. Carcinoma of vagina 10 or more years following pelvic irradiation therapy. Am J Obstet Gynecol 1977;127(5):513-8.
18. Hellman K, Lundell M, Silfversward C, Nilsson B, Hellstrom AC, Frankendal B. Clinical and histopathological factors related to prognosis in primary squamous cell carcinoma of the vagina. Int J Gynecol Cancer 2006;16(3):1201-11
19. Hellman K, Silfversward C, Nilsson B, Hellstrom AC, Frankendal B, Pettersson F. Primary carcinoma of the vagina: factors influencing the age at diagnosis. The Radiumhemmet series 1956-96. Int J Gynecol Cancer 2004;14(3): 491-501
20. Orr JM, Barnett JC, Leath 3rd CA. Incidence of subsequent abnormal cytology in cervical cancer patients completing five-years of post treatment surveillance without evidence of recurrence. Gynecol Oncol 2011;122(3):501-4

21. Eddy GL, Marks RD, Miller 3rd MC, Underwood Jr PB. Primary invasive vaginal carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1991;165(2):292–8.
22. Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA, Wharton JT, Delclos L. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35(5):891–905.
23. Perez CA, Grigsby PW, Garipagaoglu M, Mutch DG, Lockett MA. Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44(1):37–45.
24. Kirkbride P, Fyles A, Rawlings GA  
a Division of Gynecologic Oncology, University Hospitals Gasthuisberg, Leuven, Belgium  
b Department of Oncology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark  
c Division of Gynecologic Oncology, Bichat University Hospital, Paris, France  
d Department of Clinical Oncology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
25. [https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer?\\_ga=2.230852575.1565266403.1539720499-638750650.1538650384](https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer?_ga=2.230852575.1565266403.1539720499-638750650.1538650384)
26. FIGO CANCER REPORT 2015, Cancer of the corpus uteri
27. GLOBOCAN. <http://globocan.iarc.fr> (last accessed 13 July 2015)
28. Ferlay J, et al. Eur J Cancer 2013;49:1374–403
29. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynecol Obstet 2009;105(2):103–4.
30. Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Agahjanian A, Qian D, Morrow CP. Risk of residual invasive disease in women with microinvasive squamous cancer in a conization specimen. Obstet Gynecol 1997;90(5):759–64.
31. Hricak H, Gatsonis C, Chi DS, Amendola MA, Brandt K, Schwartz LH, et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651- Gynecologic Oncology Group 183. J Clin Oncol 2005;23(36):9329–37.
32. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. Gynecol Oncol 2003;91(1):59–66.
33. Hricak H, Yu KK. Radiology in invasive cervical cancer. AJR Am J Roentgenol 1996;167(5):1101–8.
34. Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. Obstet Gynecol 1995;86(1):43–50.
35. Kodama J, Mizutani Y, Hongo A, Yoshinouchi M, Kudo T, Okuda H. Optimal surgery and diagnostic approach of stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;101(2):192–5.
36. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 2001;19(17): 3745–9.
37. Yang WT, Lam WW, Yu MY, Cheung TH, Metreweli C. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. AJR Am J Roentgenol 2000;175(3):759–66.
38. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005;97(1):183–91.
39. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced

- cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol* 1999;17(41):41–5.
- 40.** Hertel H, Köhler C, Elhawary T, Michels W, Possover M, Schneider A. Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002;87(1):46–51.
- 41.** Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, Euscher ED, Munsell MF, Coleman RL, et al. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings. *Cancer* 2011;117(9):1928–34.
- 42.** Marnitz S, Köhler C, Roth C, Füller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2005;99(3):536–44.
- 43.** Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2008;112(9):1954–63.
- 44.** World Cancer Research Fund International. Ovarian cancer statistics: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/ovariancancer-statistics> (last accessed 13 July 2015)
- 45.** Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, Sun CC, Malpica A, Coleman RL, et al. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2012;118(12):3087–94.
- 46.** American Cancer Society: Cancer Facts & Figures 2017
- 47.** Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG* 2005;112(7):857–65.
- 48.** Lataifeh I, Marsden DE, Robertson G, Gebiski V, Hacker NF. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45(3):211–4.
- 49.** Nagle CM, Francis JE, Nelson AE, Zorbas H, Luxford K, de Fazio A, et al. Reducing time to diagnosis does not improve outcomes for women with symptomatic ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2253–8.
- 50.** Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion no.620: salpingectomy for ovarian cancer prevention. *Obstet Gynecol* 2015;125(1):279–81.
- 51.** Berek JS, Friedlander M, Hacker NF. Epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. In: Berek JS, Hacker NF, editors. *Berek and Hacker's Gynecologic Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 464–529.